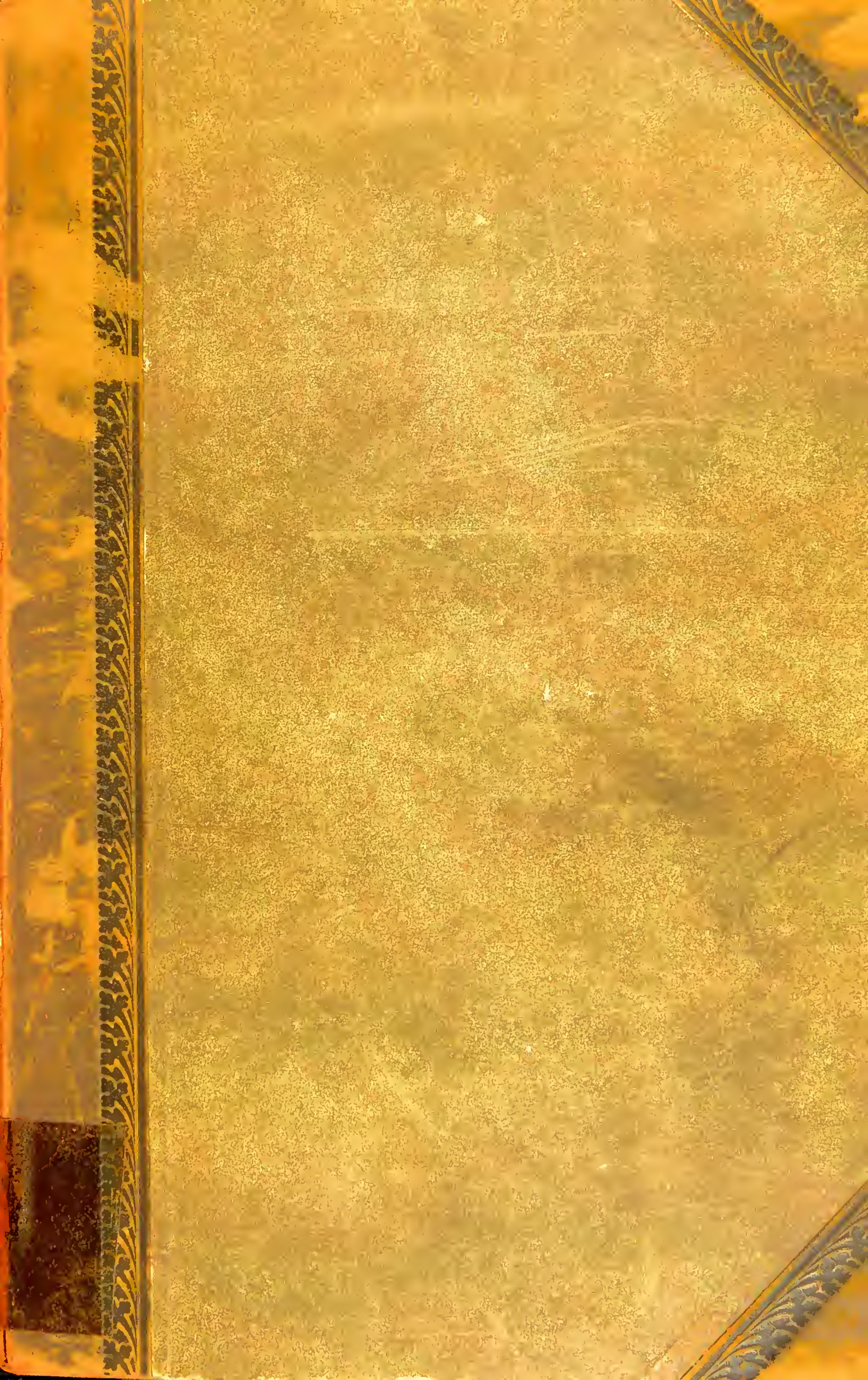
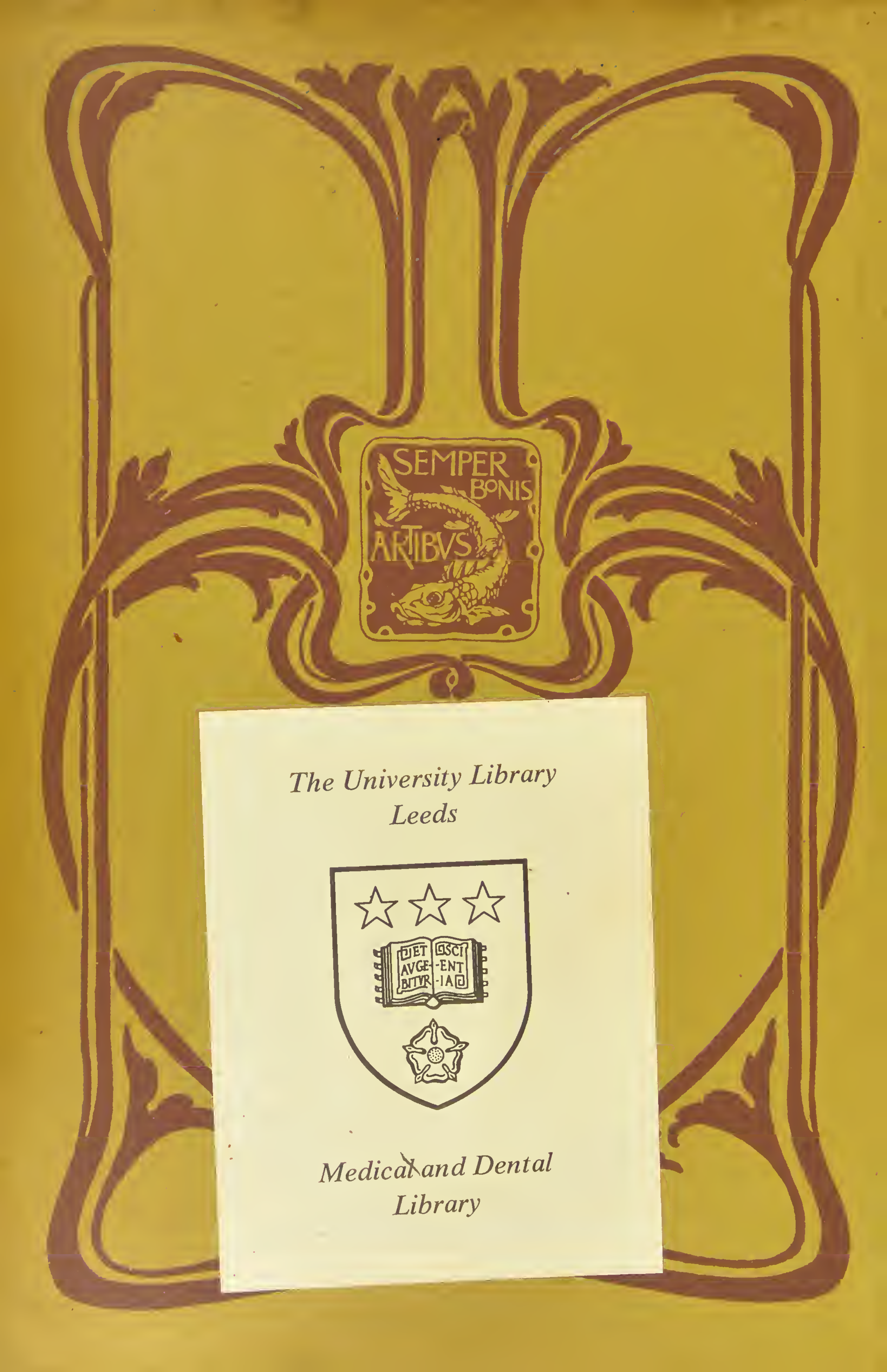
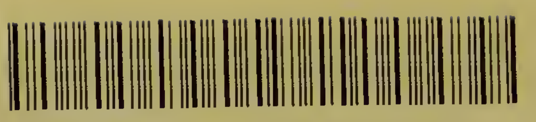



SEMPER BONIS ARTIBVS


SEMPER
BONIS
ARTIBVS



Handbuch
der
pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin, Dr. **Karl Altmann**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M., Geh. Hofrat Prof. Dr. **Axenfeld**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest, Prof. Dr. **M. Beck**, Berlin, Professor Dr. **F. Blumenthal**, Berlin, städt. Ober-Tierarzt Dr. **I. Bongert**, Berlin, Professor Dr. **O. Busse**, Posen, Prof. **Calmette**, Lille, Prof. Dr. **Casper**, Breslau, Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin, Oberstabsarzt Prof. Dr. **Dieudonné**, München, Prof. Dr. **F. Doflein**, München, Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **Dönitz**, Berlin, Geh. Ober-Medizinalrat Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **van Ermengem**, Gand (Belgien), Prof. Dr. **Th. Escherich**, Wien, Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London, Prof. Dr. **E. Friedberger**, Berlin, Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **P. Frosch**, Berlin, Tierarzt Dr. **Glage**, Hamburg, Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien, Prof. Dr. **M. Hahn**, München, Prof. Dr. **Armauer Hansen**, Bergen, Stabsarzt Dr. **Hetsch**, Berlin, Prof. Dr. **Hofer**, München, Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen, Medizinalrat Prof. Dr. **Joest**, Dresden, Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien, Prof. Dr. **Kitt**, München, Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern, Prof. Dr. **H. Kossel**, Gießen, Prof. Dr. **Kraus**, Wien, Stabsarzt Dr. **K. Kutscher**, Berlin, Prof. Dr. **O. Lentz**, Berlin, Prof. Dr. **von Lingelsheim**, Beuthen (Oberschlesien), Dr. **Lipstein**, Straßburg i. E., Stabsarzt Prof. Dr. **Marx**, Frankfurt a. M., Prof. **El. Metschnikoff**, Paris, Dr. **Martin Mayer**, Hamburg, Dr. **Arthur Meyer**, Berlin, Prof. Dr. **Morgenroth**, Berlin, Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **A. Neisser**, Breslau, Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin, Prof. Dr. **Nocard**, Alfort†, Prof. Dr. **B. Nocht**, Hamburg, Prof. Dr. **C. Oppenheimer**, Berlin, Geh. Regierungsrat Prof. Dr. **Ostertag**, Berlin, Prof. Dr. **R. Otto**, Hannover, Hofrat Prof. Dr. **Paltauf**, Wien, Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig, Prof. Dr. **M. Pfaundler**, München, Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg, Prof. Dr. **Preisz**, Budapest, Dr. **Ernst Přibram**, Wien, Dr. **S. von Prowazek**, Hamburg, Marine-Generaloberarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel, Prof. Dr. **Hans Sachs**, Frankfurt a. M., Privatdozent Dr. **R. Scheller**, Breslau, Prof. Dr. **Claus Schilling**, Berlin, Prof. Dr. **Schlegel**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **Scholtz**, Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **Sobernheim**, Berlin, Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **A. Wassermann**, Berlin, Regierungsrat Dr. **A. Weber**, Berlin, Hofrat Prof. Dr. **Weichselbaum**, Wien, Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **Wernicke**, Posen, Dr. **Wladimiroff**, St. Petersburg,

nebst mikrophotographischem Atlas, zusammengestellt von
Prof. Dr. E. Zettnow, Berlin,

herausgegeben von

Prof. Dr. W. Kolle und **Prof. Dr. A. Wassermann**
Bern — Berlin

Zweiter Ergänzungsband.

Mit 2 Tafeln und 18 Figuren im Text.



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1909.

Inhaltsverzeichnis.



I.

Nachträge zur allgemeinen Morphologie und Biologie der Bakterien.

Von

Prof. Dr. Emil Gotschlich
(Alexandrien).

A. Allgemeine Morphologie.

I. Ultramikroskopische Krankheitserreger und optische Hilfsmittel zu ihrer Sichtbarmachung. In früheren Bänden dieses Handbuchs sind an mehreren Stellen, auf die hier betreffs aller Details verwiesen sein mag, Krankheitserreger erwähnt worden, die sich der morphologischen Erkenntnis durch ihre außerordentliche Kleinheit entziehen; vgl. betr. »unsichtbarer Krankheitserreger« Bd. III, S. 909 ff. und insbesondere betr. des Erregers der infektiösen Peripneumonie der Rinder, des zuerst bekannt gewordenen hierher gehörigen Mikroben, ebd. S. 694 ff. Der Beweis, daß man es im gegebenen Falle mit einem Erreger zu tun hat, der sich durch seine Kleinheit der direkten mikroskopischen Beobachtung entzieht, beruht ganz im allgemeinen auf folgenden zwei Momenten: Erstens auf dem Fehlen irgend welcher morphologischen Elemente im mikroskopischen Bilde, und zwar unter Bedingungen, unter denen eine bloße Verdeckung durch Gewebsteile oder dergleichen ausgeschlossen ist, z. B. in völlig klaren Körperflüssigkeiten, — in denen sich trotzdem das wirkliche (oft massenhafte) Vorhandensein der Erreger dadurch ganz unzweideutig dokumentiert, daß die betreffenden Körperflüssigkeiten sich im Tierversuch, selbst bei sehr hochgradiger Verdünnung als infektiös erweisen; zweitens auf der Tatsache, daß der in Frage stehende Erreger die überaus feinen Poren gewisser, gegenüber mikroskopisch sichtbaren Bakterien völlig dichter Filter passiert, — wie das durch die Infektiosität des Filtrats im Tierversuch bei einer Reihe von Infektionskrankheiten wirklich nachgewiesen ist.

Übrigens gehören diese »ultramikroskopischen« Krankheitserreger keineswegs alle zu derselben Klasse; schon jetzt läßt sich auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften sagen, daß manche von ihnen den Protozoen zuzurechnen sind (so insbesondere der Erreger des Gelbfiebers, für den eine exogene Reifung im Körper der Mücke, — ganz nach Analogie der Malaria — nachgewiesen ist), während für andere dieser kleinsten Erreger ihre Zugehörigkeit

oder doch ihre nahe Verwandtschaft mit Bakterien durch den Umstand wahrscheinlich gemacht wird, daß die Kultur auf künstlichen Nährböden ohne große Schwierigkeiten, und auch bei fortgesetzter Umzüchtung, gelingt; hierher gehört insbesondere der Erreger der Peripneumonie der Rinder (vgl. oben), sowie der neuerdings von Pröscher[1] aus Vaccine auf festen und flüssigen Nährböden (von bisher noch nicht veröffentlichter Zusammensetzung) gezüchtete »unsichtbare« Mikroorganismus, mit dem sich, zuweilen sogar noch nach der 3. bis 4. Kulturpassage bei Rückverimpfung auf das Kalb typische Impfpusteln erzeugen lassen sollen. — Übrigens muß in diesem Zusammenhang noch der Möglichkeit gedacht werden, daß ein gegebener (nicht-bakterieller) Krankheitserreger einen Entwicklungszyklus durchläuft, von dem gewisse Stadien der direkten mikroskopischen Beobachtung zugänglich sein könnten, während andere Stadien von ultramikroskopischen Dimensionen wären — eine Möglichkeit, die von gewissen Autoren für die Negrischen Körperchen bei Tollwut in Anspruch genommen wird, um die ätiologische Bedeutung dieser Körperchen mit der Tatsache der Filtrierbarkeit des Lyssa-Virus in Einklang zu bringen (vgl. Kritik bei Frosch, Ergänzungsband, 2. Heft, S. 638ff. dieses Handbuchs.)

Auffallend ist, daß — im Gegensatz zu den schon ziemlich zahlreichen unsichtbaren Krankheitserregern — nicht auch unsichtbare Saprophyten gefunden worden sind, wie dies z. B. bei der Filtration von Faulflüssigkeiten durch bakteriendichte Filter bemerkbar werden müßte; v. Esmarch[1a] erklärt das negative Resultat seiner diesbezüglichen Versuche damit, daß die Lebensbedingungen dieser kleinsten Saprophyten noch nicht bekannt sind; nur einmal fand er einen (jedoch noch mikroskopisch-sichtbaren) Mikroben, das sog. Spirillum parvum, das die verschiedensten Filterkerzen passiert (wenigstens solange deren Poren noch nicht durch langen Gebrauch verlegt sind).

In den letzten Jahren sind nun neue optische Hilfsmittel ersonnen worden, welche die Möglichkeit in Aussicht stellen, auch diese der mikroskopischen Beobachtung bisher unzugänglichen Erreger sichtbar zu machen; steht doch der schon mehrfach genannte Erreger der Peripneumonie gerade noch eben an der Grenze der Sichtbarkeit, indem bei stärkster Vergrößerung (2—3000fach) zwar auch seine Existenz, nicht mehr aber seine Form erkannt werden kann. Es handelt sich um zwei auf gänzlich verschiedenen Prinzipien beruhende optische Verfahren, deren Leistung und deren voraussichtliches Anwendungsgebiet ebenso vollständig verschieden und getrennt sein werden; diese beiden neuen Verfahren sind die Mikrophotographie mit kurzwelligem (ultraviolettem) Licht nach A. Köhler[2] einerseits, und das Ultramikroskop von H. Siedentopf und Zsigmondy[3] andrerseits. Wir besprechen das Köhlersche Verfahren der Mikroskopie mit ultraviolettem Licht an erster Stelle, weil dasselbe, den optischen Prinzipien nach, eine einfache quantitative Steigerung der durch die bisherigen Mikroskope erreichbaren Leistungen bietet, — während das »Ultramikroskop« von Siedentopf und Zsigmondy auf einem wesentlich verschiedenen Prinzip basiert und die in seinem Gesichtsfeld erscheinenden »Bilder« mit den in gewöhnlichen Mikroskopen erzeugten wirklichen Abbildungen der Objekte nicht vergleichbar sind.

Der Vorteil, welchen die Verwendung ultravioletten Lichts gegenüber dem gewöhnlichen Tageslicht in der Mikroskopie bietet — wobei natürlich wegen der Unsichtbarkeit des ultravioletten Lichtes für das Auge die direkte mikroskopische Beobachtung unmöglich ist und nur das mikrophotographische Verfahren in Betracht kommen kann — dieser

Vorteil liegt in der kleineren Wellenlänge des ultravioletten Lichtes [bis herab zu 275 $\mu\mu$*) gegenüber etwa 550 $\mu\mu$ im Mittel für das Tageslicht] und in den damit nach optischen Prinzipien verknüpften höheren Auflösungsvermögen der Objektive. Bekanntlich ist der Leistungsfähigkeit der Mikroskope trotz aller technischen Vervollkommnungen dadurch eine mathematische Grenze gesetzt, daß Gebilde von einer Größenordnung, die unter das Maß der Wellenlänge des angewandten Lichtes herabgeht, nicht mehr optisch abbildungsfähig sind; wird nun die Wellenlänge des angewandten Lichtes kleiner, so steigt die Leistungsfähigkeit des Mikroskops im gleichen Verhältnis, d. h. bei Verwendung ultravioletten Lichtes von der halben Wellenlänge des Tageslichtes auf das Doppelte des bisher Erreichten; damit wird dann natürlich die Anwendung etwa doppelt so hoher Vergrößerungen zulässig (bei der nach Köhlers Angaben von Zeiss konstruierten mikrophotographischen Einrichtung bis auf 3600). Vgl. die der Köhlerschen Veröffentlichung beigegebenen Mikrophotogramme, darunter auch solche von Bakterien. Diese Mikrophotogramme zeigen noch einen weiteren, völlig unerwarteten und überraschenden Vorteil der Mikrophotographie im ultravioletten Licht, indem verschiedene organische Gewebe, die sich im gewöhnlichen Tageslicht gar nicht oder doch nur durch verschiedene Brechungsverhältnisse unterscheiden, gegenüber dem ultravioletten Licht so bedeutende spezifische Unterschiede in ihrer Durchlässigkeit zeigen, daß die Bilder ganz den Eindruck gefärbter Präparate machen; so erweisen sich z. B. die Chromatinsubstanzen der Zellkerne als fast völlig undurchsichtig. — Es bleibt abzuwarten, welche Fortschritte durch diese beiden Momente der größeren optischen Leistungsfähigkeit und des elektiven Verhaltens gegenüber dem ultravioletten Licht, bei der praktischen Anwendung dieser neuen Methode in der bakteriologischen Forschung zu erzielen sein werden.

In noch viel höherem Grade sind die Grenzen der mikroskopischen Wahrnehmbarkeit durch das »Ultramikroskop« von Siedentopf und Zsigmondy erweitert worden, indem sich mit seiner Hilfe Teilchen sichtbar machen lassen, deren Größe bis nahe zu einem Millionstel Millimeter herabgeht. Doch ist das Prinzip der Sichtbarmachung dieser ultramikroskopischen Teilchen ein gänzlich von der gewöhnlichen mikroskopischen Abbildung verschiedenes; ähnlich wie bei dem bekannten Tyndallschen Versuch in einem dunklen Versuchsraum die in der Richtung eines einfallenden Lichtstrahls in der Luft schwebenden feinsten Teilchen (»Sonnenstäubchen«), die im diffusen Tageslichte ihrer Kleinheit wegen völlig unsichtbar geblieben, nun selbstleuchtend und sichtbar werden, so erscheinen die submikroskopischen Teilchen auf dem völlig dunklen Gesichtsfeld des »Ultramikroskops« selbstleuchtend, infolge der bei intensivster seitlicher Beleuchtung von den Teilchen abgebeugten Lichtstrahlen**). Das was im Gesichtsfeld des Ultramikroskops erscheint, sind also Beugungsscheibchen, die von den submikroskopischen Teilchen aus entworfen werden und die mit der wirklichen Form dieser Teilchen gar keine geometrische Ähnlichkeit zu haben brauchen; d. h.

---

*) 1 $\mu\mu$ (ein Millimikron) = 1 Millionstel Millimeter.

**) Ähnliche Effekte lassen sich, freilich in geringerem Grade, schon am gewöhnlichen Mikroskop mit Dunkelfeldbeleuchtung bei Anwendung sehr starken Lichtes (Sonne oder elektrisches Bogenlicht) erzielen; schon bei geringer (300facher) Vergrößerung treten hierbei sehr feine Details hervor (Troester[3a]).

das Ultramikroskop zeigt nicht die Form, sondern nur das Vorhandensein der kleinsten Teilchen, daneben aber auch ihre Abstände, ihre Eigenbewegung und ihre Eigenfarbe; endlich läßt sich auch die Größe der Teilchen — teils durch vergleichende direkte Beobachtung, teils durch das Verhältnis des von ihnen ausgesandten polarisierten Lichtes schließen. Es liegt hiernach auf der Hand, daß das Ultramikroskop nicht zur Erkennung von Strukturen im Gewebe oder im Zelleib bestimmt ist; dagegen eignet sich dasselbe zur Erkennung sonst unsichtbarer korpuskulärer Elemente und ihres Verhaltens in Flüssigkeiten oder in Deckglaspräparaten; und zwar erstreckt sich sein Gebiet bis zu molekularen Verhältnissen; so konnten die Entdecker die einzelnen Teilchen des kolloiden Goldes im Rubinglas distinkt erkennen; so konnte ferner Raehlmann[4a] z. B. die Eiweißmoleküle im Harn bei Albuminurie sehen und mikrochemische Reaktionen von Farbstoffen in ihren molekularen Vorgängen direkt verfolgen.

Dagegen sind bisher in der Bakteriologie, und speziell in der morphologischen Erforschung unbekannter Krankheitserreger, durch die Anwendung des Ultramikroskops noch keine sicher begründeten neuen Tatsachen ermittelt worden. Zwar konnte Raehlmann[4b] in faulenden Eiweißlösungen, im Konjunktivalsekret, bei Trachom, sowie im Glaskörper bei sympathischer Ophthalmie[4c], verschiedene ultramikroskopische (eigenbewegliche) Arten von Mikroben sehen; doch ist die Deutung, welche er diesen Befunden, insbesondere für die Pathogenese der sympathischen Ophthalmie gibt, rein hypothetisch. Auch die von Otto und Neumann[5] bei Gelbfieber angestellten Untersuchungen verliefen ergebnislos, da im Blut und in der Spinalflüssigkeit der Gelbfieberkranken keine ultramikroskopischen Gebilde angetroffen werden konnten, die nicht auch schon beim Gesunden gefunden worden wären und denen offenbar keinerlei spezifische Bedeutung zukam. Endlich hatten Celli und de Blasi[6] bei einer eigentümlichen Epizootie der »infektiösen Agalaktie«, die bei Ziegen und Schafen mit Euter- und Hornhauterkrankung einhergeht und deren Virus filtrierbar ist, bei der Untersuchung mit dem Ultramikroskop gänzlich negative Resultate. — Von vornherein stellt sich als prinzipielle Schwierigkeit der auf diesem Wege vorgenommenen Erforschung unbekannter Krankheitserreger in Körperflüssigkeiten der schwerwiegende Umstand entgegen, daß ja auch die Eiweißmoleküle — die doch stets in ungleich größerer Menge vorhanden sein werden als die fraglichen Mikroben — im Ultramikroskop sichtbar werden und durch ihre Massenhaftigkeit vereinzelt andere spezifische Gebilde verdecken, während andererseits bei Verdünnung der Untersuchungsflüssigkeit die Mikroben viel eher verschwinden werden als die ihnen an Zahl bei weitem überlegenen Eiweißmoleküle; die Zukunft muß lehren, ob und wie man dieser Schwierigkeit Herr werden kann.

Bei der Untersuchung bekannter Bakterien (Typhusbacillus, Choleravibrio) mittels des Ultramikroskops (Gaidukov[7]) ergab sich ein biskuitförmiges Aussehen des Bakterienleibes von der Längsseite gesehen und ein von seiner Mitte ausgehendes Beugungsbüschel; nach diesen Befunden, mit denen auch Sieberts[8] ältere mikroskopische Bakterienphotogramme übereinstimmen, muß der Bakterienleib aus zwei symmetrischen Endteilen bestehen, die durch ein elastisches Mittelstück von gänzlich verschiedener Beschaffenheit verbunden sind und ihre Lage zueinander verändern können.

II. Feinerer Bau der Bakterienzelle. 1. Die neueren Arbeiten über die Kernverhältnisse der Bakterien bestätigen im wesentlichen die von uns im ersten Bande dieses Handbuches (S. 46) gegebene Darstellung,

nach welcher bei den Bakterien — hauptsächlich wohl als ein Ausdruck ihrer niedersten Stellung in der phylogenetischen Reihe der Lebewesen — die Kernsubstanz vom Plasma nur erst chemisch, noch nicht aber (wenigstens in der Mehrzahl der Fälle) morphologisch in Form eines distinkten Kernes differenziert ist, sondern meist mit dem »Entoplasma« innig vermischt den durch die gewöhnlichen Färbungsmethoden darstellbaren Bakterienleib bildet, während das »Ektoplasma« erst nach besonderer Vorbehandlung (Beizung) sichtbar wird (ZETTNOWS Theorie, Bd. I, S. 45). Vgl. die neueren Untersuchungen BÜTSCHLIS[10] über den Bau großer Syrillen und ZETTNOWS[11] über den merkwürdigen von CERTES[12] entdeckten »Spirobacillus gigas«. Besonders deutlich spricht sich in diesem Sinne SCHAUDINN[9] aus, der nach seinen Studien an ungewöhnlich großen Bakterienarten (»Bac. bütschlii« 24—80 μ lang, aus dem Darm der Küchenschabe, sowie »Bac. sporonema« aus Meerwasser) den maschigen Bau des körnerreichen stark färbbaren »Zentralkörpers«, umgeben von einem »Alveolarsaum«, bestätigen konnte und im Sinne einer diffusen Verteilung der Kernsubstanz durch das Plasma deutete. Es ist daher eine einseitige Auffassung, wenn manche Autoren die Bakterien als »kernloses Plasma« oder andererseits als plasmalose »nackte Kerne« bezeichnen, wie letzteres z. B. wieder von RUZICKA[13b] versucht wurde, (der sich dabei auf die große Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen die verdauende Wirkung des Magensaftes stützt). Kernsubstanz und Plasma sind vielmehr im Zellleib der Bakterien unzertrennliche Begriffe, wobei es allerdings gelegentlich (z. B. bei dem oben genannten Bac. bütschlii vor der Sporenbildung) auch zur morphologischen Differenzierung eines kernähnlichen Bestandteiles kommen kann.

Übrigens stellt dieses wechselseitige Verhältnis von Kern und Plasma bei Bakterien durchaus kein Unikum dar, das nur auf diese niederste Klasse von Lebewesen beschränkt wäre; auch bei Protozoen kann nach R. HERTWIG[14] der Kern sich noch nicht als morphologische Einheit ausgebildet zeigen, sondern nur in Gestalt eines gleichmäßig im Plasma verteilten »Chromidialnetzes« vorhanden sein (»diffuser Kern«). Andererseits lassen sich auch bei manchen Bakterien mittelst einer speziellen geeigneten Methodik (Färbung mit HEIDENHAINschem Eisenhämatoxylin, nach schonender Fixierung durch Formalin, Sublimat-Alkohol oder dgl.) wie zuerst von VEJDOVSKY angegeben (vgl. Bd. I, S. 46 dieses Handbuchs) — charakteristische morphologisch wohl differenzierte Kernstrukturen darstellen, die sich als solche insbesondere durch ihre mitotischen Teilungsformen dokumentieren. Besonderes Interesse beanspruchen in dieser Beziehung SWELLENGREBELS[15] Kernstudien am »Bac. maximus buccalis« (MILLER) aus menschlichem Zahnschleim; der Kern tritt hier nicht als das rundliche kompakte Gebilde auf, wie wir ihn bei höheren Zellen kennen, sondern er zeigt sich in Form einer dünnen Spirale — offenbar ein Zwischenglied in der phylogenetischen Entwicklungsreihe vom diffusen Chromidialnetz zum kompakten wirklichen Kern und übrigens in Analogie zu ganz ähnlichen Befunden bei Protozoen (vgl. PERRINS[16] Kernstudien am Trypanosoma Balbiani); bemerkenswert ist noch, daß innerhalb dieser »Kernspirale« wiederum (insbesondere bei Färbung nach ROMANOWSKY) eine körnige eigentlich chromatische Substanz und eine fädige Zwischensubstanz zu unterscheiden ist, und zwar bald innig vermischt, bald deutlich differenziert; endlich die Kernteilung geht nicht etwa in der Weise vor sich, daß die Spirale in die Länge wächst und sich dann quer teilt, sondern es findet vielmehr der ganzen Länge der Spirale nach eine Ver-

doppelung derselben statt (wiederum zuerst beginnend bei den eingelagerten Körnchen) worauf dann die beiden Teilstücke auseinander rücken. — Höhere Entwicklungsstufen des Kernes (und ganz analoge Verhältnisse wie bei höheren Zellen) wiesen Vejdovsky[17] (bei Bakterien aus Krebstieren und Würmern), sowie Mencl[18] (bei Bakterien aus Periplaneta und auch bei Reinkulturen von Bac. Megaterium) nach; der Kern (im zentralen Teil des Plasmas zwischen 2 Vakuolen gelegen) zeigt sich in verschiedener Gestalt, je nachdem er sich im Ruhestadium oder in Teilung befindet: in jenem als homogenes Kügelchen, während der Beginn der Teilung sich zuerst durch Differenzierung im Kern selbst anzeigt (Kernkörperchen und Kernmembran sichtbar), worauf dann Anordnung der Kernkörperchen in Form richtiger Äquatorialplatten und Auseinanderrücken der letzteren stattfindet; in jungen Zellen (am Ende der Fäden) fand Vejdovsky überhaupt keine ausgebildeten runden Kerne mehr, sondern nur noch Querstreifung — ein Ausdruck der bedeutenden Vermehrungsgeschwindigkeit, die es zur Rückbildung der Chromatinplatten und zur Rekonstruktion ruhender Kerne überhaupt nicht mehr kommen läßt. — Ähnliche Befunde und mittelst ähnlicher Methoden sind von Raymann und Kruis[19] an verschiedenen saprophytischen Bakterien erhoben worden.

Hiernach ist wohl nicht mehr daran zu zweifeln, daß morphologisch wohl differenzierte Kerne mit charakteristischen mitotischen Teilungsformen bei Bakterien vorkommen können; andererseits aber halten allerdings viele derjenigen Gebilde, die auf Grund morphologischer Ähnlichkeiten oder ihrer Färbbarkeit früher ohne weiteres als »Kerne« angesprochen wurden, einer eingehenden Kritik nicht statt (Ficker[20a]). Dies gilt selbst von Nakaniskis Befunden (vgl. Bd. I, S. 46), obgleich dieselben durch vitale Methylenblaufärbung gewonnen wurden und obgleich die hierbei auftretenden morphologischen Gebilde in ihrem ganzen Verhalten in engem Zusammenhang mit der Teilung stehen; jedoch bemerkt Ficker mit Recht, daß nicht einmal feststehe, ob diese Gebilde überhaupt wirklich einheitlicher Natur seien oder ob es sich nicht teils um Vakuolen (Safträume), teils um Depots von Reservestoffen handle; in der Tat konnte Ficker[20b] nach seiner eigenen überaus schonenden Methode der vitalen Färbung (Durchsaugen sehr verdünnter Farblösung durch das ursprünglich ungefärbte lebende Präparat) z. B. bei Diphtheriebazillen paarweise angeordnete Körnchen nachweisen, die sich in Zusammenhang mit der Zellteilung spalten, und die dennoch — nach der mikrochemischen Untersuchung — sich als Reservestoffe erwiesen!

2. Hiermit gelangen wir zu der noch komplizierteren Frage der Beurteilung der verschiedenen »Körnchen« im Bakterienleibe. Bekanntlich hatten Marx und Woithe (vgl. Bd. I S. 49) diese Körnchen als die eigentlichen Träger der vitalen Energie und insbesondere der Virulenz und Widerstandsfähigkeit pathogener Mikroorganismen auffassen zu können geglaubt; jedoch ist diese weitgehende Hypothese nunmehr nach den von Krompecher[21], Gauss[22], Schumburg[23] und wiederum insbesondere von Ficker[20a] vorgebrachten tatsächlichen Einwänden als gänzlich unhaltbar anzusehen.

Vor allem hat Ficker nachgewiesen, daß schon die geringsten Änderungen der Versuchsbedingungen (Reaktion, oligodynamisches Verhalten des zur Spülung der gefärbten Präparate verwendeten Wassers usw.) große und teilweise völlig unberechenbare Differenzen in der Körnchenfärbung ergeben; ferner haben zahlreiche Nachprüfungen ergeben, daß der von Marx und

Woithe supponierte Parallelismus zwischen Körnerreichtum einerseits und vitaler Energie, Virulenz und Widerstandsfähigkeit andererseits nicht besteht. Um nur einige Beispiele anzuführen, so fand Ficker farblose Prodigiosus- und avirulente Diphtheriekulturen reichlich körnchenbildend, andererseits z. B. (wie auch Kurth[21]) einzelne hochvirulente Diphtheriestämme völlig körnerlos; endlich vermißte Schumburg jeden Zusammenhang zwischen der Schwere des klinischen Verlaufes von Wundeiterungen und dem Körnergehalt der im Eiter enthaltenen Mikroben. — Auch die mit Hilfe einer komplizierten Beiz- und Färbemethodik gewonnenen Einteilung der Körnchen in solche »erster bis dritter Reihe« und in Auffassung als »Protosporen« (unvollkommene Sporen) entbehrt einer genügenden tatsächlichen Begründung.

Nach ihren Versuchen mit vitaler Färbung (mittelst Methylenblau oder Neutralrot), wobei Artefakte ausgeschlossen sind, kommen Ficker[20c], Ernst[25], Ruzicka[13a] und Ottolenghi[26] übereinstimmend zu dem Schluß, daß die Frage der »Körnchen« in den Bakterien eine sehr komplizierte und durchaus noch nicht völlig spruchreife ist; Körnchen und fädige Substanzen zeigen sich sehr variabel in der verschiedensten Gestalt und Anordnung (nach Ruzicka sogar manchmal in komplizierter Eigenbewegung begriffen!). Ein großer Fortschritt ist in dieser Frage durch die von A. Meyer[27a] inaugurierte mikrochemische Untersuchung dieser Gebilde geleistet worden, wobei sich ergab, daß die Körnchen teils aus Fett (Grimme[28b]), (Reaktion mit Naphtholblau, Dimethylamidoazobenzol und Suden III [A. Meyer[27]]), teils aus komplizierten fettähnlichen (Lecithin?) Körpern (Dietrich und Liebermeister[29]), teils aus Glykogen (Jodreaktion), teils endlich aus einem eigentümlichen eiweißähnlichen Körper »Volutin« (so genannt, weil zuerst am Spirillum volutans studiert, aber auch in vielen anderen Bakterien, sowie in Algen und Pilzen nachgewiesen) bestehen. (Charakteristische Reaktion des Volutins nach A. Meyer[27b]: Färbbarkeit mit Methylenblau oder Karbolfuchsin mit 1% H_2SO_4, sowie mit Methylenblau-Jodjodkalium-Na_2CO_3, Löslichkeit in siedendem Wasser, Eau de Javelle, Chloralhydrat — Unlöslichkeit nach Formolhärtung). Nach Neide[30] ist Volutin bei manchen Bakterien der einzige Reservestoff, während bei anderen auch Fett und Glykogen daneben vorhanden sind.

Mit dieser Rolle der Körnchen als Reservestoffe stimmt ihre oben erwähnte (Nakaniski, Ficker, Ernst) enge funktionelle Beziehung zum Teilungsprozeß gut überein; die vorhandenen Reservestoffe werden eben bei der Spaltung auf die entstehenden Tochterzellen gleichmäßig verteilt; andererseits stimmt damit auch das Verhalten bei sporenbildenden Bakterien (A. Meyer[27b]), indem hier die aus den Sporen austretenden Keimlinge gar keine Reservestoffe aufweisen und diese letzteren erst in späteren Generationen entstehen und vor der Sporenbildung ihr Maximum erreichen; hier werden eben die Reservestoffe für die Sporenbildung — im Interesse der Erhaltung der Art — verbraucht; die sog. Bungeschen »sporogenen« Körperchen beim Milzbrandbacillus erkannte Grimme[28b] bei mikrochemischer Untersuchung als Fetttropfen.

Schließlich mag hier noch hervorgehoben werden, daß die echten Kerne, wie sie z. B. von Swellengrebel nachgewiesen wurden (vgl. oben), bei mikrochemischer Prüfung weder Fett- noch Volutinreaktionen, sondern vielmehr Nukleinreaktionen geben.

3. Was die morphologischen Verhältnisse bei der Sporenbildung betrifft, so scheint dieselbe nach neueren Forschungen mit

einer voraufgegangenen Zellteilung in innigem funktionellem Zusammenhang zu stehen. Schaudinn[9] konstatierte an zwei verschiedenen großen Bazillen, bei denen im übrigen der Mechanismus der Sporulation große Verschiedenheiten zeigte, daß bei beiden der Sporenbildung eine unvollständige Teilung unmittelbar vorausging, wobei es bei der einen Art (Bac. Bütschlii) sogar zur vorübergehenden Differenzierung eines Kernes kommt. Wahrscheinlich ist diese Beziehung zwischen Zellteilung und Sporenbildung in dem Sinne zu deuten, daß ein Teil des Chromatins (nach Mencls[18] Beobachtungen an »sporogenen Mitosen« sogar der größere Anteil) an die Sporenanlage abgegeben wird; auch Preisz[31] konnte innerhalb der sporenbildenden Zelle und zwar in unmittelbarer Nähe der künftigen Spore einen Kern nachweisen. Aus dieser Sporenanlage (»Vorspore«) geht dann die Entwicklung der eigentlichen Spore unter Heranziehung der Reservestoffe (vgl. oben) durch einen Konzentrationsprozeß vor sich (von Certes[12b] durch vitale Färbung an großen Spirillen direkt nachgewiesen), wobei zuweilen (von Schaudinn[9] am Bac. Bütschlii beobachtet) eine charakteristische bandartige Anordnung der Körnchen des Bakterienleibes unter starken Strömungserscheinungen des Protoplasmas stattfindet. — Im allgemeinen entsteht aus einem Bacillus nur eine Spore, worauf dann die Mutterzelle weiter lebt und sich vermehrt; jedoch kommt auch »sympolare« Sporulation vor (Mencl[18]) wobei an beiden Enden der Mutterzelle Sporen entstehen und die Zelle selbst keinen Chromatinanteil mehr erhält und zugrunde geht.

Die Sporenkeimung kann bei verschiedenen Arten in verschiedenster Weise (polar, äquatorial, bipolar, schräg usw.) erfolgen; die Form der Sporenkeimung betrachtet Burchard[32] als eines der zuverlässigsten differential-diagnostischen Artcharakteristika, während Caspari[33] auch bei derselben Art Variieren der Sporenkeimung konstatieren konnte. Auch Größe und Form der Spore sind von äußeren Umständen (Nährboden, Alter der Kultur) mit abhängig (Burchard[32]).

4. Die ektoplasmatischen Organe (Membran, Kapsel, Geißeln) werden zweckmäßig gemeinsam besprochen, weil in enger wechselseitiger Beziehung stehend. Schaudinn[9] konnte diese Verhältnisse besonders klar an dem von ihm im Darm der Küchenschabe gefundenen riesigen Bac. Bütschlii (Länge 24—80 μ) übersehen; es fand sich eine deutlich doppelt konturierte Zellmembran (keine Zellulosereaktion!), die nach außen hin in eine unscharf abgegrenzte Hüllsubstanz überging; die Geißeln ließen sich nur bis in diese äußere Hülle verfolgen; jedoch ist wohl wahrscheinlich, daß ein Achsenfaden (wie ihn Bütschli[10] an großen Spirillen im Innern der Geißeln nachweisen konnte) mit dem Zelleib des Bakteriums selbst in direkter Verbindung steht (nach Ernst[25] vielleicht mit den metachromatischen Körnchen). Die äußerste Hülle des Bakteriums tritt besonders deutlich (als »Kapsel«) dann in Erscheinung, wenn bakteriolytische Kräfte ihre Aufquellung bewirken (Boni[34]); daher treten die Kapseln fast nur im Tierkörper in Erscheinung. Besonders deutlich treten derartige Erscheinungen beginnenden Zerfalls am Milzbrandbacillus (im Blut oder in vitro bei Gegenwart von Serum) auf, wo sie bei Methylenblaufärbung in Form charakteristischer metachromatischer (rotgefärbter) amorpher Schollen und wabiger Strukturen sichtbar werden (Mc Fadyean[35], Schäffer[36], Heim[37]). Es handelt sich hier wie von Heim[37] festgestellt wurde, lediglich um eine Mucinreaktion des durch bakterizide Blutserumwirkung gequollenen Bazillenleibes; die von Behring und Much[38] gegebene Er-

klärung, wonach ein besonderer Chemismus der Endothelien (»Oxyphilie«) dafür heranzuziehen wäre, besteht nicht zu recht.

Im Gegensatz zu der früher verbreiteteten Anschauung, daß die Geißeln sehr fragile, nur in ganz jungen Kulturen nachweisbare Elemente seien, gelang es HINTERBERGER[39] noch von zehn Monate alten (selbstverständlich gut vor Austrocknung geschützten) Kulturen schöne Geißelpräparate zu erhalten; auch steht es nunmehr nach übereinstimmenden Befunden an verschiedenen Bakterien (A. MEYER[27a], PANSINI[40] und DI GRANDI[41]) fest, daß die Geißeln mit dem Alter der Kultur zu wachsen vermögen (noch bis zum 20. Tage); junge Bakterienindividuen haben zahlreiche aber sehr dünne und kurze Geißeln, während ältere Individuen zwar weniger zahlreiche, aber stärker gewundene, längere und dickere Geißeln zeigen. — Geißelzöpfe von ungewöhnlichen Dimensionen beobachtete MALVOZ[42] bei einem Stamm von Bact. coli.

Außer ihrer lokomotorischen Funktion haben die Geißeln noch bemerkenswerte Beziehungen zur Fixierung der spezifischen Agglutinine, wozu sie wahrscheinlich durch ihre starke Oberflächenentwicklung und die dadurch erleichterte Adsorption besonders befähigt sind; DE ROSSI[43] gelang es (beim Bac. typhi abd. und beim Subtilis), die Geißeln von den Bakterienleibern zu trennen (mittelst Schütteln und Zentrifugieren odes Filtration durch Berckefeld-Filter); die bakterienfreie, aber geißelhaltige Flüssigkeit hatte agglutininerzeugende und agglutininfixierende Eigenschaften; die Geißeln verhalten sich also wie »freie Rezeptoren« (M. NEISSER und SHIGA[44]). Die Agglutininbildung und -fixation ist aber nicht etwa ausschließlich an die Geißeln gebunden, sondern kommt auch den geißellosen Leibern zu; doch scheinen hier verschiedene Arten sich verschieden zu verhalten; während DE ROSSI[43] bei einer Varietät von Bact. coli, die bei 15°, nicht aber bei 37° Geißeln bildet, die geißellose Form nur sehr schwach agglutinierend fand, konstatierte STEPHENS[45], daß auch alte geißellos gewordene Laboratoriumskulturen des Typhusbacillus normal agglutinierten; beiläufig bemerkt, erfolgte bei diesem Stamm durch Tierpassage Regeneration der Geißeln.

III. Besondere Wuchsformen. Das Auftreten echter Verzweigungen scheint durch gewisse Anomalien in der Zusammensetzung des Nährbodens begünstigt zu werden; auf Nährböden mit erhöhtem Salzgehalt (2—4% NaCl) sah LOEB[46] beim Tuberkel- und beim Typhusbacillus verzweigte Formen auftreten, desgleichen bei Diphtheriebazillen auf Eiernährboden (ABBOTT und GOLDESLEAVE[47]). In sehr alten (jahrelang auf Serum gezüchteten) Diphtheriekulturen sah SPIRIG[48] sogar aktinomizesähnliche Gebilde auftreten, aus denen dann durch erneute Züchtung wieder Stäbchen hervorgingen. Daß es sich bei den verzweigten Formen der Bakterien nicht etwa um Degenerationsprodukte handelt, das geht aus der Tatsache hervor, daß die verzweigten Formen bei manchen Bakterien nur in der Jugend und dann um so häufiger auftreten, je besser die Bakterien ernährt sind (A. MEYER[27d], LEPESCHKIN[48]); letzterer Forscher konnte an seinem (aus Pneumoniesputum gezüchteten aber nicht pathogenen) »Bac. Berestewni« durch direkte mikroskopische Beobachtung feststellen, daß der verzweigte Faden weiter auswuchs und schließlich in erneute Einzelbazillen zerfällt. Vor allem aber ergibt sich aus den Beobachtungen LEPESCHKINS, daß die Verzweigung an einer gegebenen Bakterienzelle in erster Linie aus inneren Ursachen entsteht (Mutation) und sich dann auf die Nachkommenschaft dieser Zelle vererbt: bei direkten Zählungen unterm Mikroskop ergab sich,

daß die Verzweigung unter den Abkömmlingen einer verzweigten Zelle sehr viel häufiger auftritt, als unter der Nachkommenschaft einer unverzweigten Zelle. — Bei Streptokokken (aus eitriger Pleuritis) konnte VINCENT[49] ein Analogon der echten Verzweigung, in Form einer dichotomischen Verästelung nachweisen, wobei die Astbildung stets von einem besonders großen Kokkus ausging.

Auch bei den sogenannten »Involutionsformen« scheint es sich häufig keineswegs um degenerative Produkte zu handeln, da dieselben auf der Höhe der Entwicklung, ohne Einbuße vitaler Energie entstehen können; in diesen Fällen sind die entstandenen »teratologischen Wuchsformen« (wie MAASSEN[50] sie zu benennen vorschlägt) als Produkte abnormer »morphologischer Reize« aufzufassen.

Hierher gehören die eigentümlichen kugeligen Gebilde, wie sie auf Nährböden mit abnorm hohem Salzgehalt von ROSENFELD[52], HAMMERL[53], GAMALEIA (zit. ebd.), und MAASSEN[50], sowie von ALMQUIST[54] bei Züchtung von Cholera- und Typhusbazillen auf gedüngter Erde beobachtet sind und aus denen (wie durch direkte mikroskopische Beobachtung festgestellt) wieder völlig normale Individuen hervorgehen können. Letzterer Umstand hat ALMQUIST insbesondere bestimmt, in diesen Wuchsformen denAuspruck eines Fruktifikationsprozesses (»Konidien«) zu sehen; doch ist diese Deutung mindestens ganz unbewiesen und erscheint um so unwahrscheinlicher, als die fraglichen Gebilde in allen möglichen Gestalten und Größen auftreten können, während man bei einer Fruchtbildung doch einen bestimmten streng eingehaltenen morphologischen Charakter erwarten sollte (HAMMERL[53]). Die Wirkung der Salze beim Zustandekommen dieser anomalen Formen setzt sich nach MAASSEN[50] aus mehreren Faktoren zusammen: osmotischer Einfluß einerseits und spezifischer chemischer Wachstumsreiz andererseits (Lithionsalze sind besonders wirksam) — wobei jedoch die Anionen (am stärksten SO_4) dieser Wirkung entgegen treten können. — Eine sehr eigentümliche Wuchsform, die sich wohl durch zweckmäßige Anpassung an abnorme Lebensbedingungen erklärt, beobachteten HINTERBERGER und REITMANN[55] am Milzbrandbacillus und am Pyocyaneus auf konzentriertem trockenem Agar; zwischen vereinzelten normalen Bazillenhäufchen war ein spinnwebenartiges Netz von sehr dünnen mycelartig miteinander verflochtenen Fäden ausgespannt, wahrscheinlich zwecks Heranziehung der Nährstoffe aus größerem Umkreis unter Verhältnissen, wo Eigenbewegung unmöglich und selbst die Diffusion der Nährstoffe sehr erschwert.

Wirkliche degenerative Formen sind dagegen — im Gegensatz zu den bisher beschriebenen teratologischen Wuchsformen — die als Ausdruck einer »Fragmentation« in alten Kulturen auftretenden Körnchen (SCHULTZ[51]), sowie die von SPENGLER[56] beschriebenen Tuberkelbazillen-»Splitter«; nichtsdestoweniger können auch aus diesen Resten der frühern Bakterienzellen unter geeigneten Kulturbedingungen aufs neue normale Individuen hervorgehen.

B. Allgemeine Biologie.

I. Eigenbewegung. LEHMANN und FRIED[57] beobachteten Aufhören der Eigenbewegung sowohl bei 0° als bei 49°, ohne Vernichtung der Lebensfähigkeit; während jedoch die »Kältestarre« nur vorübergehend war und eine Wiederherstellung der Lokomotion der befallenen Individuen erlaubte, sobald

diese wieder unter normale Temperaturverhältnisse gebracht wurden, erwies sich die durch höhere Wärmegrade geschaffene Lähmung als irreparabel. Während der Sporulation kann die Beweglichkeit entweder erhalten bleiben (Tetanusbacillus) oder sistieren (Subtilis). Betreffs der Intensität der Eigenbewegung ist zu unterscheiden: erstens die Geschwindigkeit in der Zeiteinheit (am Okularmikrometer unterm Mikroskop direkt gemessen), wobei bedeutende individuelle Differenzen (um das Fünffache) vorkommen (beim Choleravibrio im Mittel mindestens $^1/_{30}$, beim Typhusbacillus nur etwa $^1/_{60}$ mm pro Sekunde); zweitens die »praktische Geschwindigkeit«, d. h. das Maß der Vorwärtsbewegung in einer Flüssigkeit; diese letztere beträgt nur etwa ein Viertel bis die Hälfte der Geschwindigkeit in der Zeiteinheit. — Durch spezifische Sera tritt Verlangsamung der Lokomotion ein (LJACHOWETZKY[58]), und zwar schon bei viel höheren Verdünnungen als die Agglutination; bei längerdauernder Serumeinwirkung (mehr als 2 Stunden) scheint wieder eine gewisse Gewöhnung an den schädigenden Einfluß einzutreten; es erwies sich dann der Gesamtbetrag der Fortbewegung relativ weniger beeinträchtigt als bei kurzer Einwirkungsdauer. — CARNOT und GARNIER[59] versuchten die Geschwindigkeit der Fortbewegung nach der Zeit zu bestimmen, in welcher die Durchdringung einer 10—25 cm hohen bouillongetränkten Sandschicht erfolgt.

II. Verhalten zur Temperatur. Thermophile Bakterien sind in menschlichen Faeces nachgewiesen und zwar häufig schon wenige Stunden post partum (TSIKLINSKY[60], BRUINI[61]); jedoch treten sie nur in geringer Quantität auf (ANITSCHKOW[61]) und dürften daher wohl kaum berufen sein eine Rolle im Darm zu spielen. — Mehrfach sind Bakterien von der Körperoberfläche, aus Sekreten usw. beschrieben, deren Verhalten zur Temperatur von der allgemeinen Regel abweicht; so beschreibt CRONQUIST[63] einen gonokokkenähnlichen, häufig vorkommenden Hautepiphyten, den »Micrococc. hydrothermicus«, — so benannt weil dieser Keim zu seiner Entwicklung hohe Temperatur (Optimum 41°) und Feuchtigkeit beansprucht und beispielsweise besonders gut auf Geschwürsflächen unter feuchtwarmen Umschlägen gedeiht. Andererseits fanden HERZFELD und HERRMANN[64] in Nasensekret ein »Bact. capsulat. misothermicum«, das über 30° nicht mehr gedeiht; dieses Bakterium oder doch eine ihm sehr nahestehende Art ist später von PODA[65] in Trinkwasser wiedergefunden worden. Endlich ein von SCHWARZ[66] beschriebener »Bac. hypothermus«, der ausschließlich für Kaltblüter (und zwar für die verschiedensten Arten von Lurchen und Reptilien) pathogen ist, während Warmblüter sich ganz refraktär verhalten, gedeiht am besten zwischen 15—20° und vermag bei Bruttemperatur fast gar nicht mehr zu wachsen. — Über »Kaltblüter-Tuberkulose« vgl. Ergänzungsband I, Heft 2, S. 151.

III. Verhalten zum Sauerstoff. Die neueren Arbeiten über Anaerobiose haben durchaus bestätigt, daß es obligate Anaeroben (die nur bei Sauerstoffabschluß zu wachsen vermöchten oder für welche doch der vollständige Sauerstoffabschluß das Optimum der Lebensbedingungen wäre) nicht gibt, sondern daß auch die sogenannten obligaten Anaeroben des Sauerstoffs dringend zu ihrem Lebensprozeß bedürfen, jedoch auf eine bestimmte sehr niedrige Sauerstoffspannung für ihre Existenz abgestimmt sind, während höhere O_2-Drucke als Gift wirken (FERMI und BASSU)[67]. Auch die Minima und Maxima der Sauerstoffspannungen, innerhalb welcher die genannten Anaeroben zu wachsen vermögen, sind für einige derselben ermittelt (MATZUSCHITA[68], BASSU[69]). Die Züchtung der Anaeroben an freier Luft gelingt in Symbiose mit aeroben Keimen jedoch spielt dabei nicht nur die durch die Aeroben bewirkte Sauer-

stoffabsorption eine Rolle, sondern es muß sich noch um spezifisch-begünstigende bzw. antagonistische Einflüsse je nach der Art der symbiotischen Mikroben handeln (Zanfrognini[70]); auch tote Leiber oder Stoffwechselprodukte können an Stelle der Symbiose des lebenden Keimes treten (von Bienstock[71] gelegentlich für Pyocyaneus und insbesondere von Fermi und Bassu[67] für Blastomyceten festgestellt, wobei wohl die stark reduzierende Wirkung der Stoffwechselprodukte und Leibessubstanzen letzterer mitspielen.) Hiernach mußte der Gedanke nahe liegen, die bakteriellen Substanzen durch andere begünstigende Stoffe zu ersetzen und besondere Nährböden für die Züchtung der Anaeroben an freier Luft zu verwenden. Während Oettingens[72] Versuche in dieser Richtung erfolglos blieben, gelang es neuerdings Tarrozzi[73], die wichtigsten Anaeroben in Bouillon zu züchten, der ein Stückchen frisches tierisches Gewebe (am besten von Leber, Milz oder Niere) zugesetzt war; die »begünstigende Substanz« ist nicht sehr hitzebeständig (hält aber immerhin bis 5 Minuten der Siedehitze stand) und ist auch nicht sehr dauerhaft, da die Wirkung schon nach 10—15 Tagen sich oft als verschwunden erweist; über die Natur und Wirkungsweise (nur O_2-Bindung oder spezifische Entgiftung oder dgl.?) der »begünstigenden Substanz« ist vorläufig nichts bekannt.

IV. Zur chemischen Zusammensetzung des Bakterienleibes liegen eine Anzahl neuerer Notizen vor, die hauptsächlich die Bakterienfette betreffen. Die Bedeutung derselben für die »Säurefestigkeit« wurde aufs neue von Delbanco[74] erwiesen, der ganz ähnliche Verhältnisse bei den gleichfalls säurefesten Lykopodiumsporen und Korkzellen aufdeckte; bemerkenswert ist ferner ein von Weber[75] in Marktbutter gefundener Bacillus, der nur auf fetthaltigem Nährboden säurefest ist; endlich wurden von Bulloch und Macleod[76] und Sciallero[77] aus Tuberkelbazillen fettartige Substanzen isoliert, welche Träger der Säurefestigkeit und spezifischen Färbbarkeit waren. Das größte Interesse beanspruchen die neuesten Untersuchungen von Deycke und Reschad[78] über das von ihnen eingehend studierte und zu Heilzwecken bei Lepra (ähnlich der Wirkungsweise des alten Tuberkulins) empfohlene »Nastin«, das Fett eines von den genannten Autoren aus leprösem Gewebe gezüchteten »Streptothrix leproides«; trotz seiner äußeren Ähnlichkeit mit Wachs (insbesondere auch nach dem Geruch) handelt es sich beim »Nastin« doch um ein echtes Fett, d. h. einen Glyzerinester einer hochmolekularen Fettsäure (»Nastinsäure«), welche letztere typisch säurefest ist.

Über die Chemie des Diphtheriebacillus (wo die Fette stark zurücktreten und nur 3—5 % der Leibessubstanz ausmachen) siehe bei Aronson[79]; neben Eiweißkörper und Nukleinsäure fand sich ein eigenartiges Kohlehydrat (keine Zellulose). — Corega[80] vermochte aus Colibazillen ein Nukleoalbumin zu isolieren, das agglutinogene Eigenschaften hatte. — Über mikrochemische Reaktionen auf Reservestoffe im Bakterienleibe vgl. oben S. 6.

V. Chemische Energetik. Während frühere Untersuchungen nur immer den Stoffwechsel der Bakterien durch Vergleich der beim Bakterienwachstum aufgenommenen und ausgeschiedenen Stoffe berechnet hatten, wobei naturgemäß die ganze Reihe rein-physikalischer Lebensäußerungen (Eigenbewegung, Licht- und Wärmeerzeugung usw.) in ihrer quantitativen Bedeutung für die bakteriellen Lebensprozesse

unberücksichtigt bleiben mußte, — haben neuerdings TANGL[81] und RUBNER[82] diese Frage in rationeller Weise durch energetische Untersuchungen — mittels kalorimetrischer Methoden — der Lösung näher gebracht. Der Energiegehalt des Nährsubstrats (nach Kalorien) wurde vor und nach stattgefundenem Bakterienwachstum bestimmt und etwaige Verluste durch Gasentwicklung in Rechnung gezogen; der durch Vergleich des Anfangs- und Endzustandes resultierende Energieverbrauch — (der recht beträchtlich ist und zuweilen schon nach 24stündigem Wachstum bei Bruttemperatur nahezu ein Viertel der ursprünglich vorhanden gewesenen Energiemengen ausmacht) — entfällt teils auf plastische (Wachstum und Fortpflanzung), teils auf dynamogene Leistungen (Lokomotion, Wärmeerzeugung usw.) Der für plastische Zwecke verbrauchte Anteil von Energie läßt sich wieder für sich allein durch Bestimmung der Verbrennungswärme in der Bakterienernte (gesondert vom Nährboden) auswerten, während andererseits die direkte Messung der entwickelten Wärme (abgesehen von der Gärung, wo sie einen bedeutenden Betrag erreicht) wegen der sehr geringen auftretenden Temperaturdifferenzen (z. B. bei Fäulnis) auf Schwierigkeiten stößt. Wie vorauszusehen war, übertrifft der dynamogene Anteil des Energiewechsels bedeutend den plastischen (in RUBNERS Versuchen $2^1/_2$ mal mehr); vgl. hierzu meine Behandlung derselben Frage in FLÜGGES Mikroorganismen, 3. Aufl. Bd. I, S. 152f. (1896), wo es schon damals — auf Grund des vorliegenden Materials (über Gaswechsel und quantitative Ausnutzung des Nährstoffs) — möglich war, im Prinzip zu ganz denselben Ergebnissen zu gelangen, die jetzt durch die experimentellen kalorimetrischen Untersuchungen von RUBNER und TANGL direkt bestätigt sind.

VI. Nährstoffe und Nährböden. Merkwürdiger Weise vermögen manche Bakterien (Coli) natives Eiweiß (Blutserum) nicht anzugreifen (DIEUDONNÉ[83], PFAUNDLER[84]). Bei Züchtung auf Organextrakten fanden CAPORALI und RIZZACARA[85] zwar Differenzen je nach der Art der verwendeten Bakterien; doch erwiesen sich im allgemeinen Extrakte aus Milz, Knochenmark, Leber, Lunge und Gehirn als brauchbare —, solche aus Niere, Pankreas, Lymphdrüsen, Thymus, Schilddrüse und Nebennieren aber als ungeeignete Nährsubstrate. — Manche Bakterien vermögen bei Gegenwart anderer Nährstoffe und bei Sauerstoffzutritt, Fette zu zersetzen und vollständig zu verbrennen (SCHREIBER[85a]), besonders dann wenn für Bindung der entstehenden Säure, z. B. durch kohlensauren Kalk gesorgt ist; es handelt sich dabei um eine unmittelbare Tätigkeit der lebenden Zelle, nicht um eine bloße Fermentwirkung. Bei Verminderung des Ca-Gehalts der Nährböden (durch Ausfällung mit Natriumoxalat) beobachtete GABRITSCHEWSKY[86] Wachstumshemmung, wahrscheinlich auch infolge kalkfällender Wirkung des Oxalats innerhalb der Bakterienzellen. — Manche Saprophyten vertragen eine sehr hohe Konzentration von Kochsalz im Nährboden und wachsen noch bei einem NaCl-Gehalt von 25 %, wenn auch langsam (LEWANDOWSKY[87]).

Über die außerordentliche Bedeutung, welche gefärbte Nährböden für die Diagnose des Typhus und Paratyphus erlangt haben, vgl. zahlreiche spezielle Angaben in den betreffenden Kapiteln im I. Ergänzungsbande. HIRSCHBRUCH[88] und SCHWER[89] machten den Versuch, ähnliche Nährböden (eine Modifikation des Drigalski-Agar) auch für die Choleradiagnose einzuführen, wobei die Cholerakolonien blau inmitten der roten Colikolonien er-

scheinen; doch ist dieser »Spezialagar« — hauptsächlich infolge des durch das Krystallviolett ausgeübten bakterienhemmenden Einflusses — für Cholerabazillen ein weniger günstiges Stadium als der gewöhnliche Agar. Zur Beobachtung der Reaktionsveränderungen im Nährboden empfiehlt Zielleczky[90] einen Zusatz von Phenolphthalein (in Alkohol gelöst; keine Wachstumsstörung); Berghaus[91] gibt zum Nachweis der Säurebildung Nährböden mit Zusatz des leicht löslichen harnsauren Lithions an; die Harnsäure wird durch jede andere Säure in charakteristischer Form ausgefällt.

VII. Stoffwechselprodukte. 1. Reduktionsvorgänge. A. Wolff[92] wies nach, daß die Reduktionsfähigkeit mit dem Sauerstoffbedürfnis in keinem bestimmten Verhältnis steht; auch läßt das Verhalten einem gegebenen Farbstoff gegenüber nicht einen allgemein-gültigen Schluß auf das Reduktionsvermögen der betreffenden Art zu, indem hier elektive Wirkungen gegenüber einzelnen gewissen Farbstoffen stattfinden können. — Cathcart und Hahn[93] bemessen die Intensität der reduzierenden Wirkung (auf Methylenblau) nach der Zeit, die zur vollständigen Entfärbung verbraucht wird; hierbei ist auch die Menge der zur Reaktion verwendeten Bakterienmasse, sowie die Temperatur von Einfluß, — letztere bei Staphylokokken-Kultur in dem Sinne, daß bis 55° die Wirkung gesteigert wird, bei 60° jedoch fast stets vollständig erlischt. Die Lage dieses Temperaturoptimums (weit jenseits der Grenzen innerhalb welcher Bakterienwachstum stattfindet) weist schon darauf hin, daß die Reduktionsvorgänge nicht direkt mit dem eigentlichen Lebensprozeß verknüpft sind, sondern daß ihr Träger in enzymartigen Substanzen zu suchen ist; damit stimmt auch überein, daß auch getrocknete abgetötete Bakterien (wenn auch schwach) reduzieren, ferner daß das Reduktionsvermögen der Kultur durch konzentrierte Rohrzuckerlösung (50 %) und Glyzerin nicht geschädigt, sondern im Gegenteil nach längerer Einwirkung gesteigert wird (Auslaugung der wirksamen zymaseähnlichen Substanzen aus dem Zelleib?). Auch Maassen[94] konnte Reduktion seleniger und telluriger Salze durch Bakterienpreßsäfte bewirken, während andererseits Gosio[95] dieselbe Reaktion seitens toter Bakterienleiber selbst bei wochenlangem Kontakt gar nicht oder nur spurweise zustandekommen sah. Gosio empfiehlt die Reaktion geradezu als empfindlichen Indikator des Bakterienlebens, z. B. bei der Prüfung auf Sterilität der Heilsera, wo sich etwaige bakterielle Verunreinigung sofort durch das Auftreten schwarzer bzw. roter unlöslicher Niederschläge zu erkennen gibt. Am besten verwendet man Kalium tellurosum in schwach alkalischer Lösung, wobei die Reaktion schon in einer Verdünnung von 1 : 100000 evident auftritt, bei einer so minimalen Menge des Reagens ist natürlich auch jede Giftwirkung bei Injektion des Heilserums ausgeschlossen. Die »biotellurische Reaktion« ist deshalb von großer Zuverlässigkeit, weil fast alle Bakterienarten positiv reagieren (etwa 180 Arten geprüft!); Tetanus-, Rauschbrand- und Ödembazillen (die gelegentlich auch schon in Heilserum gewuchert sind und zu Unfällen Veranlassung gegeben haben) geben allerdings nur eine sehr geringe Reaktion! Bei einigen anderen Arten (Tuberkelbazillen, Diphtheriebazillen) konnte Glogner[96] im Gegensatz zu Gosio keine positive Reaktion erhalten, was vielleicht auf Verschiedenheit der Versuchsbedingungen zurückzuführen ist; über die praktische Brauchbarkeit der Reaktion für die Serumprüfung sind sich aber beide Autoren einig. — Über Reduktasen der Kuhmilch vgl. S. 17.

2. Farbstoffproduktion. Für die menschliche Pathologie sind folgende kasuistische Befunde betreffs neuer farbstoffbildender Bakterien von Interesse. M. Herzog[97] fand in Blut und Organen einer pestverdächtigen Leiche einen Bac. aureus foetidus n. sp., wahrscheinlich von einem Hautgeschwür aus eingedrungen. Harz[98] und Trommsdorf[99] fanden in mehreren Fällen chromogene Bakterien als Ursache farbigen (gelben und roten) Schweißes. Stadlinger und Poda[100] erwiesen für eine rotfleckige Butter als Erreger ein dem Prodigiosus nahestehendes (wahrscheinlich aus dem Wasser stammendes) Bakterium. Über die chemische Natur des Prodigiosus-Pigmentes hat E. Kraft[101] eingehende Untersuchungen angestellt; der Farbstoff »Prodigiosin« ist lichtfest und konnte nicht krystallinisch dargestellt werden; vom chemischen Standpunkt aus ist auch ein Befund von Zega[102] bemerkenswert, der bei einem aus Wasser gezüchteten Kokkus ein Pigment fand, das sich gegen Säuren und Alkalien wie Methylorange verhielt. — Was die Bedingungen der Farbstoffbildung anlangt, so fand Papenhausen[103] für die meisten Arten O_2-Zutritt und Kohlehydrate (besonders Stärke) unentbehrlich, niedere Temperatur meist günstig; Samkow[104] bestätigte, daß zur Erzeugung des Prodigiosus-Pigments Mg unentbehrlich ist, wobei jedoch bemerkenswerterweise das Pigment selbst kein Mg enthält. Bei manchen Arten tritt die Farbstoffbildung erst nach mehrtägigem Wachstum ein, so z. B. bei einem von Gaucher[107] gezüchteten Wasserbakterium; das gleiche konnte Verf. auch an Kulturen des Bac. melitensis konstatieren (dessen ältere Kulturen oft eine bräunliche Verfärbung zeigen). Daß die Farbstoffproduktion, so augenfällig sie ja auch ist, doch in den meisten Fällen im Bakterienfarbstoffwechsel nur eine akzidentelle Rolle spielt, dafür spricht unter anderem auch die Tatsache, daß bei derselben Art einerseits bei farblosem und andererseits bei normalem farbigem Wachstum die übrigen Stoffwechselprodukte die gleichen sind (Sullivan[105]); es kann also durch den Ausfall der Farbstoffproduktion keine tiefgreifende Veränderung des Gesamtstoffwechsels bedingt worden sein. — Eine eigenartige Farbreaktion fanden Copeland und Boynton[106] bei einigen gärungserregenden Bazillen (nicht beim typischen Bact. coli), indem ihre Kultur in Zuckerbouillon mit 2proz. NaOH-Lösung nach 24stündigem Kontakt eine ziegelrote Färbung gibt.

3. Indolbildung. Die bisher fast ausschließlich gebräuchliche Indolreaktion nach Kitasato und Salkowski (Rotfärbung mit Nitriten und Schwefelsäure) ist in mehrfacher Beziehung unzuverlässig (A. Böhme[108], Steensma)[109]; bei stärkeren Indolkonzentrationen kann statt der roten Färbung ein gelber Niederschlag auftreten, und andererseits kann bei manchen Proteusarten — in Abwesenheit von Indol — die Reaktion durch noch unbekannte chemische Körper vorgetäuscht werden; letzteres auch von Hewlett[110] bei 2—3wöchentlichen Diphtheriekulturen beobachtet, wo der reagierende Körper sich als Skatolkarbonsäure erwies. Viel sicherer (Steensma, A. Böhme) ist eine neuere von Ehrlich angegebene Reaktion mit Paradimethylamidobenzaldehyd in salzsaurer Lösung mit gleichzeitiger Anwendung gesättigter Kaliumpersulfatlösung als Oxydationsmittel: Rotfärbung! Da Eiweißkörper, Skatol (auch in sehr geringem Grade Bouillon und Peptonwasser) ähnliche Färbungen geben, stellt man die Reaktion am besten nach Ausschütteln der Kulturbouillon mit Äther und Aufnahme in Alkohol an. — Innerhalb der Typhus- und Coligruppen fand A. Böhme[108] vollständige Übereinstimmung der beiden Indolreaktionen; Geflügelcholera aber gibt nach Ehrlich eine sehr deutliche

Reaktion, während die Resultate nach der alten Reaktion negativ oder mindestens sehr unsicher waren.

4. Sonstige Stoffwechselprodukte. Alle Bakterien produzieren CO_2, auch auf zuckerfreien Nährböden (Scheurlen[111]) als Ausdruck ihrer direkten Gasatmung, ganz wie bei höheren Lebewesen. Ameisensaures Natron (der Bouillon in 0,5% zugesetzt) wird von Coli- und Paratyphusbazillen unter Gasentwicklung zersetzt, während Bac. typhi abd., Bac. faecal. alcalign. und Bac. dysenteriae diese Reaktion nicht bewirken; Omelianski[112] empfiehlt diese Reaktion als scharfes und konstantes Kriterium. — Erdmann und Winternitz[112a] fanden bei vielen Bakterien das schon 1890 von Stadelmann[122b] als Spaltungsprodukt bei tiefgehender Eiweißzersetzung beschriebene »Proteinochromogen« (rotviolette Färbung der 5proz. Pepton-Bouillon nach Chlorwasserzusatz). Adametz und Chrzaszcz[113] vermochten ein von Bakterien der Tyrothrix-Gruppe gebildetes (auch im Emmenthaler Käse vorhandenes) flüchtiges Alkaloid krystallinisch darzustellen. — Endlich sei hier noch der Forschungen von Molisch[114] über leuchtende Bakterien gedacht, insoweit sie den Arzt interessieren; leuchtende Fische sind in manchen Seehäfen (Triest) ein sehr häufiger Befund und können ohne Schaden genossen werden; desgleichen fand Molisch das Bact. phosphoreum Cohn regelmäßig auf geschlachtetem Fleisch; Sooleier und Kartoffeln lassen sich durch bloßen Kontakt mit Fleisch leuchtend machen.

VIII. Fermente. Eine bequeme Methode zum Nachweis von Enzymwirkungen hat Eijkman[115a] angegeben, vermittelst Züchtung auf Agar-Platten, die das betreffende der Fermentwirkung unterworfene unlösliche Material in Emulsion enthalten und wo sich dann die stattgehabte Wirkung durch Entstehung heller Höfe um die Kolonien kundgibt, ganz ähnlich wie beim Nachweis hämolytischer Wirkungen auf Blutagar; so lassen sich kaseinspaltende Enzyme auf Milchagar, diastatische Fermente auf Stärkeagar, Lipasen auf Fettagarnährböden bei vielen Bakterien nachweisen. Bei dieser Versuchsanordnung lassen sich zuweilen auch antagonistische Wirkungen zwischen tryptischen und Labfermenten beobachten (Loeb[116]), indem in der unmittelbaren Umgebung der Kolonien Aufhellung und in weiterem Umkreis Trübung (Labfällung) des Milchagars auftritt. — Unter den verschiedenen Enzymen sei zunächst der proteolytischen gedacht; nach Eijkman und de Weele und Vandevelde[119] geht die kaseinspaltende und die gelatinlösende Funktion parallel. Krause[117] vermochte letzteres Ferment in Pyocyanus-Preßsaft sehr deutlich nachzuweisen. Nach Mavrojanni[118] sind unter den gelatinelösenden Fermenten wieder 2 verschiedene Gruppen zu unterscheiden, je nachdem die Spaltung nur bis zur Bildung von Albumosen oder bis zur vollständigen Peptonisierung fortschreitet; die Gelatine läßt sich im ersteren Falle durch Formaldehyddämpfe leicht wieder zur Erstarrung bringen, im letzteren Falle dagegen (selbst bei monatelanger Einwirkung des Formols) nicht. In Milzbrandbouillonkulturen fanden Malfitano und Strada[120] schon nach wenigen Stunden (wahrscheinlich durch Auslaugung abgestorbener Bakterienleiber) neben dem proteolytischen Ferment auch eine »Antiprotease«. Gleichfalls zur Gruppe der proteolytischen Enzymwirkungen gehören noch die folgenden: »Cylindrolyse« (d. h. Auflösung und Verschwinden der Cylinder aus dem Harn bei gewissen Fällen von Nephritis) durch Colibazillen, wobei allerdings die Darstellung des isolierten Enzyms noch nicht gelang (Treutlein[121]); — elastinlösendes Ferment, wie z. B. bei Milzbrand- und Pyocyaneus-

bazillen durch Eijkman[115b] nachgewiesen; endlich ein von Plenge[122] und Pépere[123] beschriebenes merkwürdiges Ferment, welches das in Bouillon gelatinierende (aus der Thymus hergestellte) α-nukleinsaure Natron verflüssigt, wobei übrigens diese Fermenttätigkeit, so ähnlich sie äußerlich der Gelatineverflüssigung ist, mit letzterer keineswegs parallel geht (z. B. Coli, welches doch Gelatine gar nicht angreift, verflüssigt den Nukleinnährboden stark). Lubenau[124] sah peptonisierende Bakterien gelegentlich als Erreger von Fleischvergiftungen auftreten; das betr. Schabfleisch war zwar im Eisschrank aufbewahrt worden, doch gestattete dessen Temperatur (etwa 10°) sehr wohl noch das Bakterienwachstum.

Von sonstigen Notizen über Enzymwirkungen bei pathogenen Mikroben sei erwähnt, daß der Tuberkelbacillus auf glyzerinisierten Kartoffeln eine deutliche saccharifizierende Wirkung ausübt (A. Fermi[125]); ferner das Folgende über Oxydasen: Bei verschiedenen chromogenen Bakterien fand Sano[126] neben anderen Oxydasen noch Tyrosinase, durch welche eine Oxydation des im Nährboden enthaltenen Tyrosins — unter gleichzeitiger dunkler Verfärbung — bewirkt wird; durch diese Tyrosinase (die übrigens nicht aus dem Zellleib extrahiert werden konnte) kommt auch die Schwarzfärbung des Nährbodens bei der schwarzen Varietät des Pyocyaneus zustande (Gessard[157]). — Was endlich die reduzierenden Enzyme angeht, so ist schon oben (S. 14) erwähnt, daß die durch Bakterien ausgeübten Reduktionsvorgänge nicht immer mit dem eigentlichen Lebensprozeß als solchem verknüpft sind, sondern indirekt durch enzymartige Körper ausgelöst werden können; derartige Körper (»Katalasen«, die Wasserstoffsuperoxyd zerlegen, aber nicht als O_2-Überträger dienen und z. B. Guajaktinktur nicht bläuen) fand Löwenstein[128] im Diphtheriegift und von diesem durch größere Hitzebeständigkeit verschieden; ferner gehören hierher die von Seligmann[129] in der Kuhmilch studierten »Superoxydase« (d. h. das H_2O_2-spaltende Ferment) und »Reduktase«. Beide (übrigens voneinander unterschiedenen) Enzyme sind nicht etwa präformiert in der Milch enthalten, sondern Äußerungen bakterieller Lebenstätigkeit (Superoxydase von kleinsten Kokken, Reduktase seitens Stäbchen gebildet); für die Reduktionswirkungen der Kuhmilch liegen die Verhältnisse aber noch komplizierter, insofern gewisse Abbauprodukte des Kaseins schon an sich — und auch in kleinsten Mengen — fermentartig wirken; diese letzteren Produkte entstehen möglicherweise gelegentlich schon in den Milchgängen des Euters und können dann präformierte Enzyme vortäuschen.

Auf Enzymwirkung, auf einer Art von Selbstverdauung, beruht auch die Autolyse von Bakterien (Kultur in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt und bei 37° ein bis zwei Tage sich selbst überlassen); das bakterienfreie »Autolysat« (sei es durch keimfreie Filtration, sei es durch Zentrifugieren gewonnen) enthält dann spezifische Gifte (Conradi[130]), sowie auch verschiedene Enzyme (bei einer asporogenen Milzbrandkultur von Pfersdorff[131] Labferment, Lipase, proteolytisches und zuweilen auch diastatisches, jedoch kein invertierendes Ferment nachgewiesen). Über die Bedeutung der Autolyse für die Wachstumshemmung in Bakterienkulturen und für antagonistische Verhältnisse vgl. die betreffenden Kapitel weiter unten.

IX. Gärungsprozesse. Bei der Vergärung der verschiedenen Zuckerarten durch Bakterien spielt die chemische Konfiguration des

betreffenden Zuckers nicht dieselbe ausschlaggebende Rolle wie bei der alkoholischen Vergärung durch Hefe (SEGIN[132]); während z. B. bekanntlich letzterer Gärung nur diejenigen Zuckerarten zugänglich sind, in deren Molekül die Anzahl der Kohlenstoffatome ein Multiplum von 3 darstellt, werden von Bakterien (Typhus, Coli) auch »5atomiger« Zucker (Arabinose und Xylose) vergoren. Der Einfluß der chemischen Konstitution zeigt sich aber in anderer Weise, indem einmal die den Zuckerarten korrespondierenden Alkohole (mit Ausnahme des Mannits) nur wenig oder gar nicht vergoren werden, und andererseits während die Monosaccharide von den meisten Bakterien angegriffen werden, sind die Disaccharide (Rohrzucker usw.) viel weniger allgemein bakteriellen Gärungsprozessen zugänglich. — Nach CACHE[133] ist das Vorhandensein von Mg notwendige Vorbedingung für die Zuckervergärung durch Bact. coli. — Über »Pneumaturie« vgl. bei VAN LOGHEM[138] (daselbst Literatur!) — Der gewöhnliche Erreger der Milchsäuregährung (in Milch) ist nach KRUSE[134] ein dem Streptococcus lanceolatus nahestehender »Streptobacillus lacticus«. Von besonderem medizinischem Interesse sind die bei Fehlen freier Salzsäure im Magen — und insbesondere bei Magenkarzinom — im Mageninhalt massenhaft vorkommenden und zuerst von MINKOWSKI und BOAS sowie OPPLER beschriebenen »langen Milchsäurebazillen«; R. KAUFMANN und SCHLESINGER[134] fand dieselben schon bei einem Gehalt des Magensaftes von nur 0,5 ‰ HCl vollständig in ihrem Wachstum gehemmt, während sie andererseits gegenüber freier Milchsäure oder anderen organischen Säuren sehr resistent sind (SANDBERG[135]); doch fand sie HEICHELHEIMER[136] bei Magenkarzinom auch bei Vorhandensein von freier HCl (besonders im Innern von Blutgerinnseln) und betont ihre Bedeutung für die Diagnose des Magenkarzinoms. — Ein pathogenes Bakterium der schleimigen Gärung beschrieb PANE[137]. — Was die Ätiologie der Eiweißfäulnis angeht, so ist nach neueren Forschungen — im Gegensatz zu früheren Angaben (vgl. Bd. I S. 110f.) dieses Handbuchs — zu statuieren: erstens gibt es auch exquisit aerobe Fäulniserreger (T. FISCHER[139]), und zweitens läßt sich auch bei der durch gewisse Reinkulturen (und zwar sowohl aerober als anaerober Bakterien) erzeugten Eiweißfäulnis Indol nachweisen (T. FISCHER[139], PASSINI[140]). Letzterem Autor gelang es auch, mittelst einer geeigneten Methodik (anaerobe Züchtung auf hartgekochten Eiweißwürfeln ohne jeden Kohlehydratzusatz) den Bac. putrificus Bienstock regelmäßig im menschlichen Darminhalt aufzufinden. Über die Bedeutung der Darmbakterien für die normale Verdauung und für dyspeptische Störungen, vgl. weiter unten S. 39f. Über den Chemismus der Fäulnis des Blutserums vgl. spezielle Angabe bei PICK und JOACHIM[141]; desgleichen über die gewöhnliche Fäulnis des Eies bei RUATA und CANERA[142].

X. Wachstum und Sporenbildung. Bekanntlich tritt bei Überimpfung einer Bakterienkultur auf ein frisches Kultursubstrat, selbst wenn letzteres der betreffenden Art durchaus angepaßt ist und überdies selbst wenn die Bakterien vor der Überimpfung auf gleichartigem Material gezüchtet worden waren, stets eine anfängliche Wachstumsverzögerung auf; dieselbe ist (begreiflicherweise) zwar am stärksten, wenn altes Kulturmaterial zur Überimpfung gelangte, weil dann erst eine Auslese derjenigen Keime stattfinden muß, die sich noch den neuen Bedingungen anzupassen vermögen; jedoch tritt diese anfängliche Entwicklungshemmung auch dann (wenn auch schwächer) auf, wenn ganz junges frisches Kulturmaterial überimpft würde.

Die Gründe dieser merkwürdigen Erscheinung sind von O. RAHN[143] eingehend studiert worden; es ergab sich, daß eine vorübergehende Wachstumsverzögerung auch dann eintrat, wenn das aus einer in voller Entwicklung stehenden Kultur stammende durch keimfreie Filtration gewonnene Filtrat als neuer Nährboden gewählt und mit dem Filterrückstand selbst reinfiziert wurde, — trotzdem bei dieser Versuchsanordnung doch jede Schädigung der überimpften Keime und insbesondere jede osmotische Differenz naturgemäß ausgeschlossen war; andererseits aber fehlte jene anfängliche Wachstumsverzögerung vollständig, wenn die Sterilisation des zur zweiten Kultur bestimmten Substrats nicht durch keimfreie Filtration, sondern durch schonendes Erhitzen oder Chloroform (oder Äther) bewirkt worden war. Da der einzige Unterschied zwischen den beiden solchergestalt behandelten Kultursubstraten nur darin bestehen kann, daß im ersten Fall durch das Filtrat die Bakterienleiber und gewisse Stoffwechselprodukte zurückgehalten wurden, während sie in dem chemisch vorbehandelten Substrat vorhanden sind, so müssen es offenbar von den Bakterien selbst gebildete nicht-filtrierbare Produkte sein, welche in späteren Entwicklungsstadien das Wachstum begünstigen, während am Anfang der Kultur, sogleich nach der Aussaat, dieser begünstigende Einfluß noch fehlt. (Beiläufig bemerkt, ist man neuerdings auch geneigt, für die Hefe bei der Gährung eine Begünstigung durch eigene Stoffwechselprodukte anzunehmen [»Bios-Hypothese«]). Über die Wirkungsweise dieser »begünstigenden« Produkte der Bakterien des Stoffwechsels auf das Wachstum der eigenen Kultur ist nichts Sicheres bekannt; immerhin existieren Analoga aus der Chemie, daß eine Spaltung (z. B. des Salicins durch das Enzym »Emulsin«) durch das Vorhandensein einer gewissen Quantität des betreffenden Spaltungsproduktes (z. B. Saligenin und Glukose) beschleunigt wird. — Entfalten somit in der ersten Periode der Kultur gewisse Stoffwechselprodukte geradezu einen begünstigenden Einfluß auf das Bakterienwachstum, so treten andererseits mit zunehmendem Alter der Kultur schädigende Produkte in den Vordergrund; auch diese letzteren Produkte sind nicht filtrierbar, da sie durch Adsorption am Filtermaterial zurückgehalten werden (RAHN[143]).

Über die bei der Koloniebildung wirksamen Kräfte geben die neuerdings von LEHMANN und CURCHOD[144] wieder aufgenommenen Studien über die zuerst von BEIJERINCK beobachteten (vgl. Bd. I, S. 76) Bakterienniveaus gewisse Aufschlüsse. Bei der gewählten Versuchsanordnung (Überschichtung des Nährbodens mit Wasser) bilden die in die Flüssigkeit eingeimpften Bakterien ein scharf abgegrenztes (oft papierdünnes) Häutchen in derjenigen Tiefe, in welcher gerade von oben das relative Maximum des Sauerstoffzutritts und von unten das Maximum der Nährstoffzufuhr zusammentreffen und damit die optimale Zone des Bakterienwachstums gegeben ist.

Dementsprechend bildet sich das Niveau zuerst in der Tiefe, um dann mit zunehmender Diffusion der Nährstoffe und zunehmendem Sauerstoffverbrauch nach oben zu steigen und schließlich bei nahender Erschöpfung des Nährbodens wieder nach unten zu sinken und sich bei manchen Arten ganz aufzulösen. Je reichlicher Nährstoff vorhanden war, und andererseits je weniger ungehindert der Sauerstoff Zutritt hatte (Ölüberschichtung!) desto höher steigt das Bakterienniveau. Bei plötzlicher Temperaturerhöhung fällt das Niveau und steigt umgekehrt bei plötzlicher Abkühlung; bemerkenswert ist hierbei die Zähigkeit, welche dieses Gebilde zeigt (auch gegenüber vorübergehenden Difformationen, als Hervorwölbung nach oben oder unten ent-

sprechend der gleichsinnigen Bewegungsrichtung); die Bakterien müssen also innerhalb des Niveaus durch besondere Kräfte fest miteinander verbunden sein. Nur bei eigenbeweglichen Bakterien ist das Niveau völlig scharf abgegrenzt. Ober- und unterhalb des Niveaus können zwar noch Trübungszonen auftreten (die oft einseitig scharf begrenzt erscheinen); doch gehört die Bildung von wirklichen Doppelniveaus selbst bei Mischkulturen zu den Seltenheiten. Übrigens sind dieselben auch in Reinkultur sowohl von Lehmann und Curchod als auch von M. Neisser[145] gelegentlich beobachtet, wofür es vorläufig an einer zureichenden Erklärung fehlt; R. Müller[146] deutet eine analoge Beobachtung an Kulturen von Geflügel-Diphtherie, in denen nur in bestimmten Schichten des Agars Wachstum eintritt und die verschiedenen Wachstumszonen durch völlig leere Zwischenzonen getrennt sind, in der Weise, daß dieser Mikrob auf mehrere verschiedene O_2-Konzentrationen abgestimmt sei, während bei den zwischenliegenden Sauerstoffspannungen keine Entwicklung statthaben kann.

Die Kolonien auf festen Nährböden zeigen am Schnittpräparat (Saul[147], Axelrad[148]) einen eigentümlichen regelmäßigen Aufbau, wobei selbst zwischen nach verwandten Arten (Choleravibrio und Vibrio Metschnikoff, Typhus und Coli usw.) charakteristische Unterschiede bestehen. Daß schon die von einem einzelnen Keim abstammenden Individuen unter dem Mikroskop eine charakteristische, geometrisch regelmäßige Gruppierung annehmen können, zeigte Jones[149] an einem Spirillum aus Trinkwasser, das eigenartige Rosetten bildete. — Unter gewissen Umständen können auf der Oberfläche oder in der unmittelbaren Umgebung einer gut ausgewachsenen Kultur neue »sekundäre« Kolonien entstehen (Preisz[150], Eisenberg[151]); wahrscheinlich handelt es sich um besonders mit Wachstumsenergie begabte oder besonders resistente Keime, die unter günstigen Ernährungsbedingungen (daher auf eiweißhaltigen Nährböden besonders häufig!) ihre Genossen überflügeln.

Sporenbildung. Nach Zirolia[152] ist die Widerstandsfähigkeit der Milzbrandsporen gegen Dampf unabhängig von den Bedingungen (Temperatur, Nährboden usw.), unter denen sie gebildet worden waren. Zahlenmäßige Angaben über die Lebensdauer der Sporen vgl. bei Székely[153] (der Milzbrandsporen noch nach über 18 Jahren lebensfähig fand) und bei Cao[154] (Tetanus- und Ödembazillensporen in Wasser und Boden über 10 Jahre lebensfähig, während Rauschbrandsporen sich als viel weniger resistent erwiesen. — Was die biologische Bedeutung der Sporen anbelangt, so ist in denselben sowohl eine Fruchtbildung als eine der Erhaltung der Art dienende Dauerform zu sehen (Gärtner[155]); die Sporenbildung erfolgt nur bei guter (aber nicht übermäßiger!) Ernährung, sobald durch eintretenden Nahrungsmangel eine Gefährdung des Bestandes der Art gegeben ist. Hiermit hängt zusammen, daß die Sporenbildung z. B. in altem Kulturfiltrat viel rascher eintritt als in frischer Bouillon, sowie daß bei Anaeroben der Luftzutritt befördernd auf die Sporenbildung wirkt, endlich daß die letztere in konzentriertem Nährsubstrat rascher erfolgt als in verdünntem (weil im ersteren Falle die Diffusion viel langsamer von statten geht) (Matzuschita[157]). Andererseits hemmt beim Milzbrandbacillus der Zusatz von Traubenzucker und Glyzerin zum Nährboden die Sporenbildung, — wahrscheinlich infolge von Überernährung, — und lassen sich sogar durch wiederholte Überimpfung auf Glyzerinagar asporogene Stämme

züchten (Selter)[158]; doch liegen die Verhältnisse nicht immer so einfach; z. B. wirken die genannten Zusätze bei Anaeroben sogar fördernd (Selter), und beim Milzbrandbacillus konnte Gärtner[155] feststellen, daß der Einfluß vermehrter Kohlenstoffzufuhr auf die Sporenbildung ganz verschieden war, je nachdem die Stickstoffernährung reichlich oder ungenügend war; im ersteren Fall wirkt vermehrte Kohlenstoffzufuhr befördernd, im letzteren geradezu entgegengesetzt. v. Esmarch[156] fand bei seinen Versuchen über die Sporenbildung des Milzbrands auf Fellen (von Meerschweinchen), daß auch der Feuchtigkeitsgehalt eine ausschlaggebende Rolle spielt und daß die Sporulation ausbleibt, wenn derselbe unter eine gewisse Grenze sinkt. Was endlich die Beziehungen zur Reaktion des Nährbodens betrifft, so sind nach Matzuschita[157] Anaeroben gegen Säure viel empfindlicher als gegen Alkali; schon bei 0,15—0,25 % HCl hört die Sporulation auf, während noch 10—15 % Na_2Co_3 vertragen werden.

XI. Antagonismus und Symbiose. Schon im vorigen Abschnitt hatten wir Gelegenheit, der entwicklungshemmenden Stoffe Erwähnung zu tun, die in jeder Bakterienkultur mit zunehmendem Alter — und zwar schon sehr bald — entstehen. Diese Stoffe spielen für die Entstehung der anfänglichen Wachstumsverzögerung die bei Überimpfung von Kulturmaterial (besonders von alten Kulturen!) auf frisches Nährmaterial stets auftritt, eine gewisse Rolle; daß hierbei noch andere Faktoren mitwirken, wurde oben S. 19 auseinandergesetzt. Diese thermolabilen, diffusiblen, jedoch schwierig oder gar nicht filtrierbaren wachstumshemmenden Stoffe sind zuerst von Eijkman[159a] beobachtet und später besonders eingehend von Conradi und Kurpjuweit[160] studiert und übrigens von diesen letzteren Autoren in ihrer Bedeutung wohl überschätzt worden, insbesondere was die ihnen zugeschriebene hohe antibakterielle Wirksamkeit im Darminhalt anlangt. Conradi und Kurpjuweit fanden, daß die entwicklungshemmende Wirkung dieser Stoffe stets für die homologe Art am stärksten war und zuweilen noch in einer Verdünnung von 1:3000 und darüber (also wirksamer als Karbolsäure!) auftrat; vgl. jedoch schon betreffend die Deutung der tatsächlichen Befunde die Kritiken seitens Manteufel[161] und Eijkman[159b]; insbesondere ließ sich nachweisen, daß die den Faeces anhaftenden antibakteriellen Eigenschaften schon bei geringer Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung vollständig verschwinden (Eijkman[159b], A. Klein)[162].

Von speziellen Notizen über Antagonismus zwischen Bakterien ist die starke Wirkung des Prodigiosus gegenüber Milzbrandbazillen in vitro hervorzuheben (Bertarelli)[163], wobei die Aufquellung und Auflösung der letzteren unter dem Mikroskop verfolgt werden kann. Über die auch therapeutisch (gegen Furunkulose, Katarrhe der weiblichen Geschlechtswege) mit Erfolg verwendeten Hefepräparate vgl. zusammenfassende Darstellung bei P. Krause[164]; »Zymin« (ein steriles Dauerpräparat aus Hefe) scheint die besten Erfolge zu geben (vgl. auch W. Albert[165] und E. Fränkel[166]). Auch mit isolierten aus der Hefe gewonnenen chemischen Substanzen (z. B. einer Fettsubstanz »Cerolin«) sind schon ähnliche Erfolge erzielt worden (Roos und Hinsberg)[167].

Über Symbiose zwischen verschiedenen Bakterien sind insbesondere mehrfache Angaben betreffend die Züchtung des Influenzabacillus vorhanden. Ghon und Preyss[168] sowie Luerssen[169] stellten fest, daß In-

fluenzabazillen auf hämoglobinfreiem Nährsubstrat, auf dem in Reinkultur kein Wachstum möglich gewesen wäre, in Gemeinschaft besonders mit Staphylokokken vortrefflich gedeihen, sogar »Riesenkolonien« bilden und gegen chemische Einwirkungen viel widerstandsfähiger sind als sonst; LUERSSEN[169b] hatte die besten Resultate bei Verwendung abgetöteter Kulturmasse von Prodigiosus oder anderen Farbstoffbildnern oder Vibrio Metschnikoff, wobei die »begünstigende (nicht hitzebeständige) Substanz« weder mit dem Eisen- noch mit dem Farbstoff- oder Eiweißgehalt der Kultur etwas zu tun hatte. M. NEISSER[170] hingegen konnte die Symbiose zwischen Influenzabazillen oder Gonokokken mit Xerosebazillen (weniger günstig mit Diphtheriebazillen) als »Amme« nur bei Verwendung lebender Kultur erzielen, dann aber mit dem bemerkenswerten Resultat, daß die Züchtung auf gewöhnlichem Agar bis zu 20 Übertragungen gelang und die Lebensfähigkeit dieser sonst so fragilen Mikroben in den Mischkulturen bis 2—3 Wochen betrug! In diesen Mischkulturen waren häufig durchaus nicht zweierlei Arten von Kolonien zu unterscheiden; die Symbiose war so eng, daß die Kultur äußerlich durchaus als Reinkultur imponierte, obgleich die mikroskopische Prüfung natürlich ohne weiteres die Zusammensetzung jeder »einzelnen Kolonie« aus den beiderlei Mikrobenarten erkennen ließ; eine wichtige Lehre, wie vorsichtig man in der Beurteilung einer Kolonie als »Reinkultur« sein muß, insbesondere wenn dieselbe von Ausstrichplatten stammt; in zweifelhaften Fällen muß man sich stets durch mehrmalige Umzüchtung mittels Plattengießen vergewissern, daß man eine wirkliche Reinkultur vor sich hat! Aber auch noch eine andere hochbedeutsame Möglichkeit hat M. NEISSER gelegentlich dieser Resultate ins Auge gefaßt, nämlich daß einmal auch unsichtbare (submikroskopische) Mikroben in Symbiose mit sichtbaren Bakterien auftreten könnten; hierfür scheinen manche an banalen Bakterien, welche aus infektiösem Material unbekannten Errergers gezüchtet waren (Staphylokokken aus Vakzine, Streptokokken aus Scharlach) beobachtete Eigentümlichkeiten zu sprechen.

Interessant ist noch eine Beobachtung von ALTASOFF[171] betreffs Begünstigung des Typhusbacillus durch Rosahefe; durch derartige Mischkulturen soll bei jungen Kaninchen sogar ein dem menschlichen Abdominaltyphus ähnlicher pathologischer Befund hervorgerufen werden können.

XII. Variabilität. Bevor wir an die spezielle Betrachtung der sehr zahlreichen Forschungsergebnisse gehen, welche die letzten Jahre auf dem Gebiete der Variabilität der pathogenen Bakterien gebracht haben, erscheint es — zum besseren Verständnisse aller Details (die zuweilen auf den ersten Blick etwas Verwirrendes, ja scheinbar Widersprechendes an sich haben) — zweckmäßig, zuerst einmal die allgemeinen Gesichtspunkte darzulegen, welche sich aus diesen Forschungen ergeben haben. Betreffs der biologischen Prinzipien, durch welche die Variabilität der Bakterien (wie übrigens aller anderer Lebewesen) bedingt ist, sei nochmals auf KRUSES Darstellung in der 3. Auflage von FLÜGGES »Mikroorganismen« Bd. I, S. 475ff., sowie auf unsere eigenen Ausführungen im I. Bande dieses Handbuches S. 123ff verwiesen; mit Befriedigung können wir konstatieren, daß dieselben damals dargelegten Prinzipien auch heute noch voll und ganz gültig sind; obgleich viele und auffallende neue Ergebnisse vorliegen, so stehen dieselben doch nicht in Widerspruch zu den wohlfundierten Grundlagen der Bakteriologie, sondern die neu gewonnenen Anschauungen fügen sich dem Lehrgebäude

unserer Wissenschaft im Sinne einer organischen Entwickelung seiner Prinzipien ein, und die Kontinuität der bakteriologischen Forschung bleibt hier wie überall gewahrt seit ihrer Begründung durch R. Koch.

Das wesentlichste Ergebnis der neueren Forschungen auf dem Gebiete der Variabilität der Bakterien ist die sich immer mehr bahnbrechende Erkenntnis, daß unter den schon längst bekannten allmählichen Veränderungen — meist im Sinne der Degeneration, seltener der Anpassung an andere Bedingungen — häufig auch ein anderer ungleich wichtigerer Modus des Variierens vorkommt, die sprunghafte Variation, häufig mit Auftreten positiver neuer Eigenschaften (Mutation im Sinne de Vries'), die dann weiterhin zur Entstehung neuer Rassen, Typen und Arten führt. Beiläufig bemerkt ist die Bedeutung dieses Faktors in den letzten Jahren auch bei gewissen pathogenen Protozoen (Trypanosomen), und zwar durch R. Koch[172] selbst gewürdigt worden.

Die Mutation kann in verschiedenem Grade auftreten; entweder zeigt sich bei jeder Überimpfung auf frisches Nährmaterial eine vorläufige Spaltung des einheitlichen Typus in zwei oder mehrere Modifikationen (z. B. große und kleine Kolonien beim Pestbacillus, helle und trübe Kolonien beim Choleravibrio), deren jede einzelne jedoch bei erneuter Übertragung stets wieder Kolonien beiderlei Form aufgehen läßt; hier ist, in engster Anlehnung und doch im Gegensatze zu der regellos nach allen Richtungen gehenden normalen individuellen Variabilität, nur einmal erst ein bestimmter Weg angezeigt, auf dem die Spaltung in zwei oder mehrere verschiedene Typen beginnt. Oder aber, — ein Schritt weiter —, aus einer normalen Kultur spaltet sich unter bestimmten Verhältnissen ein abnormer Stamm ab, der ganz andersartige und zum Teil völlig neue Eigenschaften aufweist (Gärtätigkeit, Hämolyse usw.), die der normalen Kultur abgehen, und diese neuen Merkmale mit großer Zähigkeit, durch viele Übertragungen hindurch beibehält; gelegentlich kommen dann wieder ebenso plötzliche Rückschläge auf den alten Typus vor. (Übrigens brauchen die »neuen Eigenschaften« keineswegs immer wirkliche positive Erwerbungen zu sein; manchmal kann eine scheinbar neue positive Eigenschaft in Wirklichkeit nur degenerativer Natur sein, dies gilt insbesondere von den bei manchen abnormen Cholerastämmen auftretenden löslichen Toxinen, die einfach durch eine verminderte Resistenz des normalerweise nur endotoxinhaltigen Plasmas bedingt sein kann). — In den beiden bisher herangezogenen Fällen ging die Mutation selbst unter unseren Augen vor sich; in anderen Fällen können wir nur mehr das schon offenbar gefestigte Resultat dieses Prozesses, nicht aber mehr diesen selbst zu Gesicht bekommen; d. h. es treten innerhalb einer wohlcharakterisierten Bakterienart verschiedene konstante Rassen oder Typen auf, die ihre Eigenart oft sehr fest halten und deren künstliche Überführung ineinander nur schwierig oder gar nicht gelingt. Oft handelt es sich nur um geringfügige und vor allem praktisch (für die Pathogenese) unwichtige Differenzen, während in allen wesentlichen Punkten vollständige Übereinstimmung herrscht (z. B. morphologisch verschiedene Rassen beim Choleravibrio); dann ist natürlich über die Arteinheitlichkeit dieser Rassen kein Zweifel. Anders wird die Sache, wenn die zwischen den verschiedenen Formen bestehenden Differenzen sich nicht nur auf praktisch belanglose morphologische und biologische Details, sondern auf die krankheitserregende Wirkung selbst beziehen; das klassische Beispiel hierfür ist die in den letzten Jahren unermüdlich für und wider ver-

fochtene Streitfrage der Arteinheit oder Artverschiedenheit der verschiedenen Tuberkuloseerreger bei Mensch und Rind; vgl. über die tatsächlichen Verhältnisse und den Stand der ganzen Frage Ergänzungsband I, Heft 2, S. 107ff. Hier seien für die Beurteilung dieser und ähnlicher Fragen nur die allgemeinen Prinzipien angegeben, und da ist der praktische und der theoretische Gesichtspunkt zu unterscheiden. Für den Praktiker — und die Bakteriologie ist ja in erster Linie eine praktische Wissenschaft — ist es eigentlich ein Streit um Worte, ob die beiden vorliegenden Erreger, welche gewisse tatsächliche Verschiedenheiten in ihrem pathogenetischen und sonstigen Verhalten zeigen, verschiedene Arten oder doch im Grunde wesensgleich sind; für die Seuchenprophylaxe interessieren in erster Linie die tatsächlichen Verhältnisse, und wenn diese wirklich durchgreifende Verschiedenheiten aufweisen, wie z. B. eben bei der Menschen- und Rindertuberkulose, dann ist auch eine getrennte Betrachtung der beiden Erreger nicht nur gerechtfertigt, sondern sogar geboten; charakteristischerweise hat R. Koch[172b] in seinem berühmten Londoner Vortrage nur die tatsächliche Verschiedenheit der Erreger und die sich daraus ergebenden Folgerungen hervorgehoben, die Frage nach ihrer Arteinheit oder Artverschiedenheit jedoch unerörtert gelassen. Selbst die Tatsache einer etwaigen gelungenen künstlichen Umzüchtung des einen Erregers in den anderen hätte für den Praktiker nur dann eine zwingende Bedeutung, wenn diese Umzüchtung unter natürlichen Verhältnissen häufig genug vorkäme, um eine Rolle als Infektionsquelle spielen zu können. Für die theoretische Betrachtungsweise hingegen ist die Möglichkeit einer Umzüchtung natürlich das punctum saliens, und der Sprachgebrauch scheint sich zweckmäßig in der Weise auszubilden, daß man bei verschiedenen Erregern, die (sei es durch Umzüchtung sei es durch Vorhandensein von Zwischenformen) sich als artgleich erweisen, von verschiedenen Typen spricht (so bei Tuberkulose und Dysentrie), — während man da wo diese beiden Kriterien negativ ausfallen, die Erreger als verschiedene Arten ansieht: das klassische Beispiel für den letzten Fall ist die artliche Verschiedenheit von Typhus und Paratyphus, mögen auch die durch diese verschiedenen Erreger erzeugten Krankheitsprozesse in die gleiche klinische Gruppe gehören und mögen auch die Erreger selbst phylogenetisch verwandt sein.

So haben wir die Mutation als artbildenden Faktor verfolgt, wobei der Weg von einer Art zu einer neuen über eine vorübergehende sprunghafte Variation als erste Stufe geht, um dann zu einer mehr oder minder konstanten Rasse (die aber noch des spontanen Rückschlages auf den alten normalen Typ fähig ist), dann zu einem neuen abweichenden Typus (der nur noch schwierig oder gar nicht umzüchtbar ist) zu führen, und endlich als Endpunkt der Reihe zur neuen spezifischen wohlcharakterisierten Art. Verwandte Typen oder Arten lassen sich öfters zu natürlichen Gruppen (Gattungen oder Familien) zusammenfassen, die zu bestimmten Gruppen vom Krankheitsprozessen in ätiologischer Beziehung stehen, wie beim Paratyphus, bei der Dysenterie und Pseudodysenterie, bei den pyogenen Staphylo- und Streptokokken; in anderen Fällen aber ist die Spezifität einer einzelnen Art so scharf ausgebildet, daß sie ganz für sich allein steht (Cholera, Pest, Milzbrand, Diphtherie, Tetanus). Durch Berücksichtigung aller biologischen Merkmale, insbesondere der auf Krankheitserregung und spezifische Serumreaktionen

bezüglichen, wird man einst zu einem natürlichen System der pathogenen Bakterien gelangen können, wie dies neuerdings von ZUPNIK[173a] versucht worden ist.

Fragen wir endlich nach den Ursachen, welche der Mutation zugrunde liegen, so müssen wir in den meisten Fällen auf »innere Ursachen« analog WEISMANNS »primären Keimesvariationen« bei höheren Lebewesen zurückgehen, begründet offenbar in dem molekularen Gefüge des lebenden Plasmas selbst; dafür spricht schon der durchaus spontane Charakter der auftretenden Abweichungen, sowie vor allem die Tatsache, daß die Mutation innerhalb einer Art meist nur bei bestimmten Stämmen auftritt; deshalb ist auch das Nichtgelingen von Umzüchtungsversuchen bei Nachprüfung keineswegs als Gegenbeweis gegen wirklich zuverlässig einmal festgestellten positiven Erfolg zu vermeiden; verschiedene Kulturen der gleichen Art können sich darin wie gesagt ganz verschieden verhalten, und auch ein und derselbe Stamm kann (selbst innerhalb weniger Wochen) seine Eigenschaften betreffs Mutation vollständig verändern. Ist somit eine Nachprüfung des Resultates schwierig oder gar unmöglich, so muß um so schärfere Selbstkritik geübt werden, um sich vor Versuchsfehlern und insbesondere vor Verunreinigung der Kulturen zu schützen; solche Irrtümer scheinen z. B. in der Alkaligenesfrage eine verhängnisvolle Rolle gespielt zu haben und sind um so schwieriger zu vermeiden, als manchmal eine symbiotische Kultur, trotz mehrfach wiederholter Übertragung von einer einzelnen (scheinbar reinen) Kolonie doch nicht eine Reinkultur, sondern eine innige Symbiose ist (vgl. oben S. 22); hier gilt es entweder durch häufig wiederholtes Plattengießen (nicht Ausstrichplatten!) oder eventuell durch den Tierversuch zu einer sicheren Reinkultur zu gelangen.

Wenn nun auch die eigentliche Ursache der Mutation innerer Natur ist, so sind wir doch imstande, einige Bedingungen anzugeben, unter denen das sprunghafte Variieren in Erscheinung tritt. Hierher gehört zunächst das Alter der Kultur, wie schon früher (Bd. I, S. 125) betont wurde und neuerdings von M. NEISSER[174] an seinem Bact. coli mutabile (MASSINI) mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit nachgewiesen. Noch wirksamer für die Entstehung von Varietäten ist aber das latente Leben der Infektionserreger im Organismus oder in Körperflüssigkeiten (nach MASACO[177] auch Fäkalextrakt); vgl. weiter unten Beispiele bei Typhus, Cholera und Pest; hierbei spielen wohl — abgesehen von dem Altern der Bakterien — die Beziehungen welche dieselben mit den spezifischen Schutzstoffen des Blutes eingehen und welche sich zuerst in der Entstehung »serumfester« Rassen äußern (vgl. unter anderen LAUBENHEIMER[175], RANSOM und KITASHIMA[227] sowie EISENBERG[176] und BESSERER und JAFFÉ[186], die nicht nur verringerte Beeinflussung durch die Agglutination, sondern auch durch den PFEIFFERschen Versuch feststellten), eine ausschlaggebende Rolle; es ist klar, daß durch eine so andauernde und so weitgehende Veränderung des Rezeptorenapparates wie sie bei beständigem Kontakte mit den Schutzstoffen des Organismus eintritt, auch die gesamte Leibessubstanz und der gesamte Stoffwechsel tiefgreifend verändert werden muß.

Im folgenden geben wir nun die Einzelheiten der neueren Forschungsergebnisse betreffs Variabilität, und zwar nach Bakterienarten geordnet, weil auf diese Weise das Auftreten neuer Rassen und Typen und ihr Verhältnis zueinander und zu anderen Arten am besten erkannt werden kann.

Betreffs Tuberkulose, Typhus und Paratyphus vgl. die betreffenden Kapitel im I. Ergänzungsband.

Eine dem Typhusbacillus jedenfalls sehr nahestehende Art ist der zuerst von PETRUSCHKY[178] beschriebene Bac. faecalis alcaligenes, der auch auffallender Weise häufig an Orten gefunden worden ist, wo das Vorhandensein echter Typhusbazillen zu erwarten war (Typhus-Rekonvaleszenten-Stuhl, Typhusmilz, Typhusroseolen, Kanalwasser) (vgl. Literatur bei ALTSCHÜLER[179]). Auch hatte schon PETRUSCHKY selbst bei gewissen echten Typhustämmen Annäherungen an das Verhalten des Alkaligenes (bei Wachstum in Lackmusmolke) betrachtet. Dann kam die aufsehenerregende Mitteilung ALTSCHÜLERS, daß es ihm gelungen sei, die beiden Arten wechselseitig ineinander umzuzüchten; eine echte Typhuskultur nahm nach mehrwöchentlichem Wachstum auf menschlicher Placenta die Eigenschaften des Alkaligenes an (Verlust der spezifischen Agglutination durch Typhusserum — Alkalibildung in Lackmusmolke — dicker gelbbrauner Belag auf Kartoffelkulturen); andererseits sei es gelungen aus zwei verschiedenen Alkaligeneskulturen (deren eine von PETRUSCHKY bezogen, die andere aus Typhusrekonvaleszentenstuhl gezüchtet) nach 2—3monatlicher Züchtung auf Agar echte Typhusbazillen herauszuzüchten. Auch DOEBERT[180] will durch Tierpassage zweimal eine Umzüchtung des Alkaligenes erzielt haben, einmal mit nur teilweiser Annäherung an die Eigenschaften des echten Typhusbacillus, das andere Mal aber bis zur völligen Übereistimmung. Die Beweiskraft dieser Berichte ist nun allerdings schwer erschüttert dadurch, daß nach dem übereinstimmenden Resultat der von BERGHAUS[181a], CONRADI[183] und BOIT[184] die von ALTSCHÜLER und DOEBERT verwendeten Alkaligeneskulturen nicht Reinkulturen waren, sondern von vornherein Typhus und Alkaligenes enthielten. Auch konnten sowohl BERGHAUS[181a] wie TROMMSDORF[182] und TERBURGH[185] bei Verwendung wirklich reiner Alkaligeneskulturen keine Umzüchtung erzielen. Letzteres beweist allerdings nichts gegen die Möglichkeit, daß dies doch mit anderen Stämmen gelingen könnte, und die ganze Frage scheint noch keineswegs definitiv abgeschlossen, um so mehr als die auffallenden Tatsachen betreffs der Annäherung gewisser Thyphusstämme an den Alkaligenes und betreffs der Fundorte des letzteren (vgl. oben) unerschüttert bestehen bleiben. Dazu kommt, daß DOEBERT[180], BERGHAUS[181b], TROMMSDORF[182] und TERBURGH[185] übereinstimmend bekunden, daß der Alkaligenes selbst nicht eine einheitliche Art, sondern vielmehr eine ganze Gruppe von Stämmen darstellt, von denen einer (TERBURGH) nach dem Ausfall der Seroreaktionen dem Typhusbacillus nahesteht, während andere nach BERGHAUS mit dem Bac. fluorescens non-liquefaciens (»Bact. putidum FLÜGGE«) sehr nahe verwandt, ja vielleicht als dessen farblos gewordene Modifikation anzusehen sind.

Vom Bact. coli hat LÖFFLER[187] konstante Rassen herauszüchten können, die sich durch Verschiedenheit der Durchsichtigkeit ihrer Kolonien auf Malachitgrün-Agar kennzeichneten. WIENER[189] vermochte durch Kultur in Ei (mit leichtem Ammoniakzusatz) ein aus Säuglingsdarm gezüchtetes Bact. coli in eine rattenpathogene Varietät umzuzüchten. Am interessantesten sind die Mitteilungen M. NEISSERS[174] über das »Bact. coli mutabile (MASSINI)«, welches unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen eine regelmäßig eintretende Mutation zeigt; dasselbe bildet auf Endo-Agar ausschließlich farblose Kolonien, wenn das Impfmaterial von einer Kultur stammt, die nicht älter als 24 Stunden war; wurde dagegen von 3—4tägigen (weißen) Kolonien abgeimpft, so entstehen weiße und rote Kolonien (keine Zwischenstufen!), und die einmal roten Kolonien erzeugen bei erneuter Übertragung immer wieder nur rote Kolonien; nur einmal gelang es durch wochenlange Züchtung auf Karbolagar,

die rote Modifikation in die weiße zurück zu verwandeln, — doch, wie gesagt, nur einmal, während die Wiederholung desselben Versuches ein negatives Resultat ergab.

Betreffs des Bac. dysenteriae liegt eine Angabe SHIGAS[188] vor, daß sich der Typus SHIGA-KRUSE durch häufige Passage in Milchkulturen in den Typus Flexner verwandeln lasse, — was allerdings LENTZ[189] in seinen Versuchen nicht bestätigen konnte. — Besonders kompliziert liegen die Verhältnisse betreffs des Erregers der Pseudodysenterie (»Ruhr der Irren«); nach KRUSES[190] neuesten Forschungen handelt es sich hier nicht um eine einheitliche Art, sondern um eine ganze Gruppe, die zwei Hauptrassen und eine Reihe von Nebenrassen umfaßt, welche hauptsächlich durch Unterschiede in der Gärtätigkeit und in den Serumreaktionen charakterisiert sind (wobei die Verhältnisse sehr kompliziert sind und insbesondere das reziproke Verhältnis zwischen Kulturen und ihren Sera ganz unregelmäßig ist); auch kommen Fälle vor, wo ein Typ sprungweise neue Eigenschaften (Vergärung von Disacchariden) erwirbt!

Beim Pestbacillus unterscheidet KLEIN[191] zwei regelmäßig vorkommende Typen: »Menschenpest« mit zylindrischen Stäbchen (höchst virulent!) und »Rattenpest« mit ovoiden Stäbchen. E. GOTSCHLICH[192a] konnte aus chronischen Pestfällen (Katzenpest und vereiterter menschlicher Bubo) — neben typischen Pestbazillen — eine voll ständig atypische durch eine Reihe von Kulturübertragungen haltbare Varietät herauszüchten, welche — ohne Kenntnis des Fundortes — wohl überhaupt schwerlich je als Pestbacillus erkannt worden wäre und sich fast in allen Merkmalen von der typischen Kultur unterschied: geringere Größe der Bazillen, — sehr schnelles Wachstum auf Agar bei 37° in Form schleimiger runder Kolonien ohne den typischen Rand, — kein Wachstum auf Gelatine bei 15° — vollständig fehlende Virulenz gegenüber Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen selbst bei kutaner Impfung und bei Anwendung enormer Dosen (10 Agarkulturen subkutan!) — stark verringerte Agglutinabilität; jedoch erzeugt diese abnorme Kultur ein Serum, welches auch typische Pestbazillen, wenn auch in geringerem Grade, spezifisch agglutinierte, und vor allem der atypische Stamm zeigte in einer Anzahl von Kulturen nach mehrwöchentlichem Aufenthalt im Eisschrank spontanen sprungweisen Rückfall auf den normalen virulenten Typus. (NB! Der mögliche Einwand, daß die Ausgangskultur neben dem abnormen Stamm echte Pestbazillen bereits enthalten hätte, wurde dadurch in strengster Weise ausgeschlossen, daß die Impfung der zu den Serumversuchen dienenden Tiere stets mit lebendem Material vorgenommen wurde, wobei [zumal bei den enormen Dosen, bis zehn ganze Kulturen!] etwaige vorhandene Pestbazillen sofort eine tödliche Infektion bewirkt hätten.) — SHIBAYAMA[193] konstatierte bei Untersuchung einer größeren Anzahl von Pestkulturen bedeutende Differenzen betreffs Agglutinabilität, welche mit dem wechselnden Schleimgehalt der einzelnen Kulturen zusammenhängen.

Beim Milzbrandbacillus beobachtete PFERSDORFF[194] asporogene Rassen, die spontan wieder Sporenbildung zeigten. SCAGLIOSI[195] konnte atypische, offenbar degenerierte Milzbrandkulturen aus 10 Jahre alten Sporenfäden züchten.

Beim Meningococcus fanden KOLLE und WASSERMANN[196] plötzliche spontane Virulenzschwankungen eines und desselben Stammes, und zwar sowohl im Sinne einer Abnahme wie einer Zunahme der Virulenz.

Beim Diphtheriebacillus lassen sich nach ZUPNIK[173b] verschiedene Typen nachweisen, die gewisse konstante Differenzen sowohl morphologisch, wie in der Kolonieform, wie färberisch (nach GRAM und M. NEISSER), wie endlich auch betreffs der Virulenz aufwiesen, jedoch alle dasselbe spezifische Toxin liefern und durch ein und dasselbe Antitoxin neutralisierbar sind. Manch-

mal kommen zweierlei Typen in der gleichen Familienepidemie, ja selbst im gleichen Fall vereint war, wie auch von SCHICK und ERSETTIG[197] bestätigt; letztere Autoren fanden auch, daß der eine Typus (»glänzend«) in alten Kulturen spontan in den anderen (»matt«) übergeht. — Als saprophytische Wuchsformen des Lepraerregers sehen DEYCKE und RESCHAD[78] ihre aus Leprafällen gezüchtete säurefeste Streptothrix leproides, sowie die eben daher gezüchteten Diphtherideen an, denen durch Milchkultur Säurefestigkeit anerzogen werden kann.

An dieser Stelle sei auch der von ARLOING und COURMONT[198] (durch wiederholtes kräftiges Schütteln) künstlich erzeugten Varietät des Tuberkelbacillus gedacht, die sich durch gleichmäßige Trübung der Bouillonkultur, mangelnde Säurefestigkeit der jungen Individuen, geringe Virulenz und eine eigentümliche Beweglichkeit der Bazillen auszeichnet. C. FRÄNKEL[199] konnte diese Angaben im wesentlichen bestätigen, fand jedoch gewisse Verschiedenheiten zwischen den einzelnen auf diese Weise gewonnenen Kulturen (z. B. betreffs Pathogenität für Meerschweinchen); FICKER[200] und ROMBERG[201] betonen geradezu die große Labilität dieser Kulturen und sind geneigt, hieraus die Widersprüche bei den seitens verschiedener Autoren angestellten Nachprüfungen zu erklären.

Der Rauschbrandbacillus weist nach SCHATTENFROH und GRASSBERGER[202] zwei scharf unterschiedene Typen auf, die jedoch sowohl spontan in einander übergehen als auch künstlicher Umzüchtung fähig sind; der eine Typ ist eigenbeweglich, sporenbildend, stark virulent und bildet Buttersäure; der andere ist geißellos, sporenlos, schwächer virulent und zeigt Milchsäuregärung.

Von Saprophyten, die ein medizinisches Interesse beanspruchen, sei erwähnt die im abnormen Mageninhalt vorkommenden »langen Milchsäurebacillen« (vgl. auch S. 18), welche nach SANDBERG[203] in zwei äußerlich total verschiedenen Typen vorkommen (Kolonien verästelt, lange Stäbchen — Kolonien rund, kurze Stäbchen), die aber doch trotzdem einer und derselben Art angehören; durch Einwirkung von Milchsäure läßt sich der eine in den anderen Typ überführen. — Beim Prodigiosus beobachtete BERTARELLI[204] verschiedene Varietäten und Pathogeneität gegenüber Versuchstieren, wobei nicht nur lediglich toxische Wirkung in Betracht kommt, sondern auch eine gewisse Vermehrung der in größeren Mengen injizierten Keime in den Organen stattfindet; durch Tierpassage läßt sich die Fähigkeit der Pigmentbildung wiedererwerben oder steigern, und es lassen sich sogar Rassen züchten, die auch bei Bruttemperatur dauernd Farbstoff bilden. LUCKHARDT[205] und HEFFERAN[206] unterscheiden bei Prodigiosus deutlich die sprungweise auftretenden Variationen (aus inneren Ursachen) von den allmählichen degenerativen Prozessen; letztere Autorin fand bei vergleichender Untersuchung einer größeren Anzahl von Prodigiosusstämmen verschiedener Herkunft, daß auch hier nicht eine streng einheitliche Art, sondern eine ganze Gruppe von Typen vorliegt, die sich insbesondere durch Vergärung der Zuckerarten sowie durch die Bedingungen für die Farbstoffproduktion unterscheiden; was die spezifischen Serumreaktionen anlangt, so ergaben Stämme, die bis vor 10 Jahren aus derselben Ausgangskultur gezüchtet waren, dieselbe Reaktion, während zwischen den übrigen Gliedern der Gruppe sehr kompliziert und zum Teil ganz unregelmäßige Beziehungen betreffs Serumreaktion (z. B. Mangel an Reziprozität) herrschten.

An den Schluß unserer speziellen Betrachtung über die Erscheinungen der Variabilität bei den wichtigsten pathogenen Bakterien haben wir den Choleravibrio gestellt, weil derselbe in den letzten Jahren in dieser Frage ein ganz besonders aktuelles Interesse erregt hat. Nachdem durch die von

KOLLE und E. GOTSCHLICH[207] im Jahre 1902 gelegentlich der großen ägyptischen Choleraepidemie an sehr zahlreichen Kulturen angestellten systematischen Untersuchungen festgestellt war, daß der Choleravibrio eine streng spezifische und durchaus einheitliche Art darstellt, wurden 3 Jahre später Tatsachen bekannt, die sich — wenigstens nach der Ansicht einiger Autoren — mit dieser soeben neu befestigten strengen Spezifitätslehre kaum vereinbaren zu lassen schienen. F. GOTSCHLICH[208] hatte nämlich sowohl im Jahre 1905 als auch in den beiden folgenden Jahren — im ganzen in 9 Fällen — bei mohamedanischen aus Mekka zurückkehrenden Pilgern mittelst der Peptonwasserkultur im Darminhalt Vibrionen nachweisen können, welche sich sowohl betreffs des durchaus positiven Ausfalls der spezifischen Serumreaktionen als auch aller übrigen gebräuchlichen Kulturmerkmale genau wie echte Choleravibrionen verhielten — und das bei vollständiger Abwesenheit von Cholera sowohl in klinischem wie in pathologisch-anatomischem Sinne! F. GOTSCHLICH selbst zögerte trotzdem nicht, diese spezifisch reagierenden »Tor-Vibrionen« als echte Cholera anzusprechen, gefunden in latentem Zustand bei Personen ohne Cholerasymptome (»Choleraträger«), ein Ergebnis zu welchem auch Verf.[192b] und KOLLE und MEINICKE[220] bei ihren Nachprüfungen gelangten. Demgegenüber behauptete R. KRAUS[221], daß den Tor-Vibrionen neue positive Eigenschaften zukämen, welche anderen (aus echten klinischen Cholerafällen gezüchteten) Cholerakulturen stets abgingen, nämlich Bildung eines löslichen akut-wirkenden Toxins und löslicher Hämolysine, sowie hämolytische Wirkung auf Hammel- und Ziegenblut-Agarplatten. Desgleichen beriefen sich MARKL[222] und CRENDIROPOULOS[219a] auf das Fehlen der Komplementablenkung zwischen Tor-Vibrionen und Choleraserum und CRENDIROPOULOS sowie M. A. RUFFER[219b] glaubten auf Grund aller dieser widersprechenden Befunde zu dem Schluß kommen zu müssen, die strenge Spezifität und Arteinheitlichkeit des Choleravibrio sei nicht mehr aufrechtzuerhalten. Nachprüfungen an zahlreichen Kulturen aus klinisch wohl charakterisierten Cholerafällen ergaben jedoch: erstens daß die Komplement-Ablenkung zur Differentialdiagnose des Choleravibrio überhaupt nicht brauchbar ist, indem bei verschiedenen Stämmen die Avidität der Rezeptoren gegenüber den Antikörpern des spezifischen Serums ganz verschieden ist (MEINICKE, JAFFÉ und FLEMMING[226]), zweitens daß auch hier dieselben Anomalien betreffs Hämolyse und Bildung löslicher Toxine vorkommen, wie sie in derselben oder in ähnlicher Form zum ersten Male an den Tor-Vibrionen nachgewiesen worden waren (BRAU und DENIER[223], SCHUMACHER[225], MÜHLENS und VON RAVEN[224]); ja letztere Autoren konnten aus einem und demselben Cholerastamm einerseits durch fortgesetzte Tierpassage die abnorme hämolysierende Varietät herauszüchten, während andererseits derselbe Stamm stets nur auf Agar übertragen ein durchaus normales Verhalten zeigt (keine Hämolyse). Beiläufig bemerkt ist es sehr charakteristisch, daß die abnorme Varietät hier wie bei den Tor-Vibrionen durch denselben Faktor, nämlich langdauernden Aufenthalt im Organismus ausgelöst wird (vgl. oben S. 25)! Endlich zeigten die Tor-Vibrionen in den Händen verschiedener Untersucher auch gewisse Verschiedenheiten; so konnten z. B. unter Anderen LIEFMANN und NIETER[227] das akutwirkende Toxin nicht nachweisen, und auch gewisse Abnormitäten im PFEIFFERschen Versuch — und zwar im Sinne einer gewissen »Serumfestigkeit« — die Verf. in Ägypten in sehr auffallender Weise konstatieren konnte, waren wenige Wochen später bei der Nachprüfung in Berlin nicht mehr nachweisbar. Alles das spricht für wandelbare Veränderungen des normalen Verhaltens der Kultur infolge von Mutation bei langem Aufenthalt im Organismus, — eine Erklärung die allen Tatsachen gerecht wird, statt daß man versucht, die Spezifität der

gerade bei Cholera tausendfach erprobten Serumreaktionen und die Spezifität des Choleravibrios selbst anzutasten.

Wir sind gerade auf diese Verhältnisse beim Choleravibrio so genau eingegangen, weil dieselben ein Beispiel dafür geben, welche Schwierigkeiten die Variabilität der Bakterien bei der praktischen Diagnose machen kann. Als sehr konstant haben sich bisher immer noch die morphologischen Eigenschaften erwiesen, wenigstens insoweit sie qualitativer Natur sind (Form, Begeißelung) und nicht bloße Größenverhältnisse betreffen (welche letzteren ja allerdings sehr variabel sind); so z. B. ist bis jetzt keine einzige mehrgeißelige Cholerakultur bekannt. Die morphologischen Verhältnisse werden aber für sich allein nur in den seltensten Fällen eine Entscheidung erlauben, da zuviele morphologisch durchaus gleichartige Arten (z. B. gerade bei den choleraähnlichen Vibrionen) vorhanden sein können. Unter den biologischen Eigenschaften nehmen neben dem Tierversuch die spezifischen Serumreaktionen an Dignität für die Arterkennung die erste Stelle ein; falls z. B. die Agglutination mit einer fraglichen Kultur in durchaus spezifischer Weise (Kontrollversuche!) bis zur Titergrenze des Serums eintritt, so kann man fast sicher sein, daß man den betreffenden spezifischen Erreger vor sich hat, selbst wenn die Kultur scheinbar »neue Eigenschaften« zeigt, wie z. B. die Tor-Vibrionen oder der eigentümliche Typhusstamm »Sprung« (Friedberger und Moreschi[228]); eine Ausnahme macht die Gruppe Mäusetyphus-Paratyphus, die durch die Serumreaktionen nicht auseinanderzuhalten ist, in der aber der Tierversuch entscheidet!); andererseits, falls die Reaktion nur quantitativ unvollständig eintritt, so sind zwei Fälle möglich: Gruppenreaktion oder »serumfeste« Kultur; hier läßt häufig erst eine vollständige biologische Untersuchung der Kultur, insbesondere mittelst aktiver Immunisierung von Versuchstieren und Prüfung des erzeugten Serums gegenüber der betreffenden echten Art, eine definitive Entscheidung zu.

Außer für die Differential-Diagnose hat die Variabilität der pathogenen Keime wahrscheinlich auch noch auf einem anderen Gebiete eminent praktische Bedeutung: für die Epidemiologie. Zwar sind wir hier noch größtenteils auf bloße Vermutungen angewiesen und es mögen einige kurze Andeutungen genügen, auf welchem Wege hier die Forschung vielleicht Aufklärungen zu bringen hat. Sowohl für das plötzliche Aufflackern von Infektionskrankheiten, die lange Zeit so gut wie unbekannt waren, während sich doch in den äußeren Bedingungen ihrer Verbreitung nichts geändert hat (Influenza, Cerebrospinalmeningitis), — als auch andererseits für das Aufhören von Epidemien (spezifische Tor-Vibrionen ohne klinische Cholerafälle!) spielen sprungweise Veränderungen der Erreger bei ihrem latenten Aufenthalt im Organismus wahrscheinlich eine bedeutsame Rolle.

C. Biologisches Verhalten der pathogenen Bakterien im lebenden Organismus.

I. Eintrittspforten der Infektionserreger.

1. Haut und Wunden. Die normale Haut stellt bekanntlich eine sehr wirksame Schutzwehr des Organismus gegen Bakterien dar; doch ist dieser Schutz, selbst seitens der scheinbar völlig unverletzten Haut kein ganz voll-

ständiger und etwaige bakterielle Eindringlinge werden in den nächsten Lymphdrüsen abgefangen (PEREZ [228a] und SIMONCINI [228b]). In tieferen Wunden erfolgt sogleich Resorption der Infektionserreger sowohl auf dem Blut- wie auf dem Lymphwege; in seichten Hautwunden dagegen kann zunächst keine Fortschwemmung durch den Saftstrom stattfinden, vielmehr findet zuerst ein Hineinwachsen der Bakterien in die oberflächlichen Gewebsschichten statt, wo jedoch sehr bald, schon nach der vierten Stunde nach der Verletzung, die Leukozyten in geschlossener Reihe den Eindringlingen entgegentreten (KISSKALT [229]). GIANI [230] fand sogar schon nach 2 Stunden einen derartig ausgebildeten Schutzwall von Leukozyten auf der Wundfläche, daß nachträgliche Milzbrandinfektion nur in einem Drittel der Fälle anging (und vielleicht auch dann nur durch kleinste Verletzungen, die beim Aufbringen des infektiösen Materials gesetzt worden). In ähnlicher Weise erklärt sich wohl auch die von BRÖSE [231] konstatierte sichere Schutzwirkung des Chlorzink-Ätzschorfes (obwohl Chlorzink selbst in 50 proz. Lösung kein eigentliches Desinfiziens ist). Fremdkörper können die Wundinfektion, teils auf mechanischem Wege, teils durch chemischen Reiz, begünstigen, üben aber in der Regel keinen erheblichen Einfluß aus (GAFFKY [232]). — Für die Staphylokokkeninfektionen stellt die Haut die Eintrittspforte par excellence dar (LENHARTZ [233]). — BRUNS [234] beobachtete einen Fall von Impftuberkulose der Haut, verursacht durch eine infizierte Morphiumspritze.

2. Auch die Conjunctiva fanden BRUSAFERRO [235] und GALTIER [236] beim Meerschweinchen äußerst resistent gegen Milzbrandinfektion.

3. An der Cornea stellt die Membrana Descemeti einen wirksamen Schutz gegen das Eindringen von Eitererregern dar, während nach Verletzungen dieser Membran rasches Eindringen in die Tiefe des Auges erfolgt (SOKOLOFF [237], DOLGANOFF und SOKOLOFF [238]).

4. Von der Nase aus und durch das Siebbein erfolgt bekanntlich die Infektion bei epidemischer Cerebrospinalmeningitis (vgl. die betr. Kapitel in diesem Handbuch); hierfür vermochte RISEL [239] auch beim Milzbrand einen sehr instruktiven Beleg beizubringen; die perineuralen Lymphscheiden des Olfactorius erwiesen sich ganz gefüllt mit Milzbrandbazillen. Im Nasenrachenraum ist die Eintrittspforte der Infektion bei der Otitis media der Säuglinge zu suchen; PREYSING [240] fand als Erreger in über 90% der Fälle Pneumokokken, was mit dem außerordentlich häufigen Zusammentreffen von Otitis media und Bronchopneumonie gut übereinstimmt. Die primäre Tuberkulose des Warzenfortsatzes dagegen hält HENRICI [241] nicht als auf tubarem, sondern auf hämatogenem Wege (von einem im Innern des Körpers schon bestehenden tuberkulösen Herde aus) entstanden. — Aus dem auffallend häufigen Vorkommen nicht-tuberkulöser Erkrankungen des Nasenrachenraums bei Phthisikern (bei über 80% der Fälle) glauben MOELLER und RAPPOPORT [242] folgern zu müssen, daß hier häufiger die Eintrittspforte zu suchen ist, als man früher anzunehmen geneigt war. Die adenoid gewucherte Rachentonsille fand IVENS [243] in einem Falle primär tuberkulös erkrankt. In den Rachenorganen ist am häufigsten die Eintrittspforte der durch Streptokokken verursachten septischen Erkrankungen zu suchen (LENHARTZ [233]).

5. In der Mundhöhle scheint häufig der erste Einbruch der tuberkulösen Infektion zu erfolgen. Hierbei kann die tuberkulöse Erkrankung, wenn die Menge des verfütterten Virus nur gering war, nur auf den (empfänglichen) Respirationstraktus beschränkt sein und den (schwieriger und nur mit viel größeren Virusmengen infizierbaren) Intestinaltrakt gänzlich verschonen; der Infektionsweg geht hierbei über die Sub-

maxillar- zu den Bronchialdrüsen und zur Lunge (Weleminsky[241a], Ravenel[245], de Haan[246]); ähnliche Befunde hatte v. Behring[247] nach Injektion von Tuberkelbazillen ins Zungenbein, wobei die Möglichkeit einer Aufnahme durch Aspiration — die bei Fütterungsversuchen nie völlig auszuschließen ist — wegfällt. Beim Schweine scheint der soeben geschilderte Infektionsweg von den Submaxillar- zu den Bronchialdrüsen geradezu die Regel zu bilden (Jensen[248]); vor allem ist dies auch der gewöhnliche Entstehungsmodus der »skrofulösen Drüsen« bei Kindern (Volland[249]). Auch bei jungen Meerschweinchen, die in Phthisikerwohnungen gehalten und so der tuberkulösen Infektion unter natürlichen Verhältnissen ausgesetzt wurden, erkranken zuerst die Hals- und die Mesenterialdrüsen (Bartel und Spieler[250]). Was den Infektionsweg von seiten der Halsdrüsen abwärts zu den Bronchialdrüsen und Lungen betrifft, so nehmen die meisten Autoren an, daß derselbe durch die Halslymphgefäße bis zu den Bronchialdrüsen und von dort auf hämatogenem Wege in die Lungen (Aufrecht[254], Goerdeler[255]) führt; M. Wassermann[251] und Beckmann[252] glauben sogar, daß, wenigstens beim Erwachsenen, die Infektion mit Umgehung der Bronchialdrüsen direkt seitens der Lymphgefäße des Halses durch Verwachsungen der parietalen und der Lungenpleura an der oberen Thoraxapertur ins Lungengewebe fortschreiten kann; Beitzke[253] hingegen leugnet den lymphogenen Transport und nimmt an, daß die Infektion der Lunge seitens der Halslymphdrüsen direkt auf hämatogenem Wege erfolgt. Nach Aufrecht, Goerdeler, M. Wassermann, Beckmann ist die Eintrittspforte der tuberkulösen Infektion in den Tonsillen zu suchen, und Goerdeler fand bei mehreren Individuen ohne Lungentuberkulose primäre tuberkulöse Herde in den Tonsillen; Ito[256] hingegen konnte dies nicht bestätigen und erklärt die primäre Tuberkulose der Tonsillen für ein sehr seltenes Vorkommnis. Daß die Tonsillen sehr häufig die Eintrittspforte für septische Erkrankungen sind, ist bekannt und wird neuerdings wieder von Heilmeier[257] und Kleiminger[258] betont. Ossowski[259] sah einen Fall von Sepsis von einem kariösen Zahn ausgehen; Partsch[260] beschreibt, im Gegensatz zu den bisherigen nicht genügend gesicherten Berichten über Eindringen von Tuberkelbazillen durch kariöse Zähne, einen durchaus einwandfrei festgestellten Fall.

6. Die direkte Infektion von der Lunge und den tieferen Luftwegen aus, durch Inhalation, ist in neuester Zeit vielfach unterschätzt worden, insbesondere was die Tuberkulosefrage angeht, und in zahlreichen neueren Arbeiten hat man versucht, die Entstehung der Lungentuberkulose durch Inhalation gänzlich in Zweifel zu ziehen und dafür die Infektionswege durch die Mundhöhle (vgl. den letzten Paragraphen) und durch den Darm als die Regel hinzustellen. Demgegenüber weist mit Recht Findel[261] in seiner neuesten kritisch-experimentellen Studie (daselbst Literatur!) — aus Flügges Institut — darauf hin, daß die Autoren, die zu diesen Schlüssen zu ungunsten der Inhalationsansteckung gelangt sind, fast durchweg mit viel zu großen Dosen von Tuberkelbazillen gearbeitet haben, wobei dann natürlich die Bazillen auf den verschiedensten Wegen in den Organismus einzudringen vermögen. Um zu einer richtigen vergleichenden Wertschätzung der verschiedenen Infektionsmodi unter natürlichen Bedingungen zu gelangen, muß man offenbar die quantitativen Verhältnisse der Infektion berücksichtigen und bis zu kleinsten Dosen herabgehen, wie sie in der Praxis vorkommen. Von diesem Gedankengang ausgehend konstatierten Flügge

und FINDEL eine ganz ungeheure Überlegenheit der Inhalations- gegenüber der Fütterungsinfektion (in trefflicher Übereinstimmung mit älteren Versuchen von GEBHARDT[262] und PREYSS[263]); während bei Inhalation schon die minimale Dosis von nur 62 Tuberkelbazillen stets genügt, um bei erwachsenen Meerschweinchen mit Sicherheit Tuberkulose hervorzurufen — (bei jungen Meerschweinchen genügt wahrscheinlich schon ein einziger Bacillus zur Infektion!) — erwies sich das 6000fache dieser Dosis stets noch als völlig unwirksam, um Fütterungstuberkulose hervorzurufen, und die kleinste noch sicher infizierende Dosis bei letzterem Infektionswege ist etwa 6 millionenfach höher als die Dosis letalis minima bei Inhalation! Auch bei dem für Tuberkulose so wenig empfänglichen Hund ließ sich mit geringsten Virusmengen leicht ausgebreitete Inhalationsinfektion erzielen, während ein mehr als tausendfaches Multiplum dieser Dosis bei Verfütterung sich stets als völlig wirkungslos zeigte; ganz analog liegen die Verhältnisse andererseits bei dem (für die verwendeten Bazillen von Typus bovinus höchst empfänglichen) Kalb. Durch besondere Versuche an tracheotomierten Tieren (nach völliger Heilung der Tracheotomiewunde) ließ sich nachweisen, daß die Infektion wirklich direkt von den tieferen Luftwegen und der Lunge aus erfolgt war, und nicht etwa auf lymphogenem Wege von der Mundhöhle und dem Rachen aus.

Der mehrfach, u. a. von SCHLOSSMANN und ENGEL[264] erhobene Einwurf, daß Tuberkelbazillen überhaupt nicht bis in die Alveolen vordringen könnten, weil sie in den vielfach gekrümmten und geknickten engen Luftwegen mechanisch zurückgehalten würden, haben BARTEL[265] und FINDEL direkt dadurch widerlegt, daß schon unmittelbar nach der nur wenige Minuten dauernden Inhalation (d. h. zu einer Zeit wo eine Verschleppung durch Resorption noch unmöglich hätte stattfinden können!) Tuberkelbazillen in den peripheren Lungenteilen nachweisbar sind. SELTER[281] konnte sogar konstatieren, daß schon durch starke Inspiration, sowie beim Kauen und Schlucken feinste Tröpfchen aus der Mundhöhle losgerissen und bis in die Tiefe der Lunge verschleppt wurden (daher bei Fütterungsversuchen immer eine gewisse Möglichkeit von Inhalationsinfektion besteht!). — ABRIKOSSOFF[266] konnte, in Bestätigung der BIRCH-HIRSCHFELDschen Befunde (vgl. Bd. I dieses Handbuches S. 137), an Leichen nachweisen, daß der Initialherd bei Phthisikern in einem intralobulären Bronchus sitzt. Andererseits kann nach Inhalation des tuberkulösen Virus die erste Lokalisation des Krankheitsprozesses auch nicht im Lungengewebe oder im Bronchialbaum sitzen, sondern in den Bronchialdrüsen, wohin vereinzelte Tuberkelbazillen durch Resorption gelangen können, ohne an der Eintrittspforte pathologische Veränderungen gesetzt zu haben; die Herde in den Bronchialdrüsen dokumentieren sich dann, selbst bei Gegenwart anderer tuberkulöser Produkte im Körper, demnach dadurch als die ältesten, daß sie am weitesten fortgeschritten sind (BEITZKE[253], LUBARSCH[267]). — Die Bronchialdrüsen können nach WELEMINSKY[244b] auch von allen Teilen des Körpers her auf subkutanem Weg infiziert werden, indem alle Lymphgefäße des ganzen Körpers in sie einmünden; die Bronchialdrüsen erkranken dann an letzter Stelle.

7. Die Infektion vom Magendarmkanal aus wird seitens der v. BEHRINGschen Schule in den letzten Jahren als hauptsächlichste Infektionsquelle der Tuberkulose angesehen, — jedoch wie bereits aus dem Studium der quantitativen Verhältnisse der Infektion hervorgeht (vgl. oben), durchaus mit Unrecht. v. BEHRING[247a] nimmt bekanntlich

an, daß die Ansteckung mit Tuberkulose in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits im frühesten Kindesalter durch tuberkelbazillenhaltige Milch erfolge, wobei die Tuberkelbazillen durch die beim Neugeborenen (sowohl für Bakterien wie für genuine Eiweißkörper und Antitoxine) sehr durchlässige Magendarmwand hindurchpassieren und in die Lymphdrüsen gelangen, um daselbst dann jahrelang latent zu verbleiben und gelegentlich auf hämatogenem Wege zu tuberkulösen Erkrankungen in anderen Organen Veranlassung zu geben. Es ist hier nicht der Ort, alle Prämissen der v. BEHRINGschen Anschauungsweise zu prüfen; jedenfalls ist die Bedeutung der tuberkelbazillenhaltigen Kuhmilch als Ansteckungsquelle für menschliche Tuberkulose sehr überschätzt worden (vgl. Ergänzungsbd. I, Heft 2 und weiter unten S. 47 f.). Hier soll uns nur die Frage der Eintrittspforte beschäftigen, und da läßt sich allerdings nicht leugnen, daß die Durchlässigkeit der Darmwand nach den Untersuchungen der letzten Jahre, insbesondere an neugeborenen Tieren, in der Tat als viel bedeutender erscheint, als man früher anzunehmen geneigt war. So fand v. BEHRING[247b] selbst, daß bei neugeborenen Meerschweinchen verfütterte (abgeschwächte) Milzbrandbazillen ins Blut übergehen, und daß bei Darreichung geringer Mengen von Tuberkelbazillen nur ganz junge Tiere, nicht aber erwachsene tuberkulös werden. Auch PLATE[268] konnte bei jungen (bis 5 Tage alten) Meerschweinchen in etwa 80% der Fälle Durchtritt der Tuberkelbazillen durch die Darmwand konstatieren, während dies bei nur etwa 30% älterer Tiere der Fall war. Desgleichen fand FICKER[269a], daß, während bei erwachsenen Tieren das Resultat je nach Art der Tierspezies und des Bakteriums gänzlich verschieden war, bei säugenden Tieren stets rascher Durchtritt von Darmbakterien stattfindet, so daß dieselben noch innerhalb der Verdauungszeit in Blut und Organen nachgewiesen werden konnten; der Bakteriendurchtritt erfolgt, wie sich auf Schnittpräparaten feststellen läßt, vom Magen an abwärts bis zum Cöcum. — DISSE[270] suchte die Differenzen in der Durchgängigkeit der Magenwand zwischen neugeborenen und älteren Tieren dadurch zu erklären, daß die auskleidende Schleimschicht bei ganz jungen Tieren noch nicht, wie später bei älteren Tieren, eine lückenlose Decke bildet, sondern nur aus vereinzelten Schleimpfröpfen bestehe, zwischen denen die nackte Schleimhaut ungeschützt vorliegt; jedoch konnte UFFENHEIMER[271] diese Befunde nicht bestätigen, und außerdem sollten dieselben ja auch nur für den Magen gültig sein, und könnten demnach für die Verschiedenheit der Resorption im Darm keine Erklärung bieten. — Übrigens findet sich nach UFFENHEIMER diese Durchlässigkeit des Darms auch bei neugeborenen Tieren nur bei gewissen Arten, so daß die v. BEHRINGsche Anschauung nicht etwa als allgemeines Gesetz gelten kann. Andererseits ist auch bei erwachsenen Tieren der Durchtritt von Tuberkelbazillen in gewissen Fällen zweifelsfrei nachgewiesen (ARLOING[272], RAVENEL[273], BARTEL[265b], UFFENHEIMER[271], BISANTI und PANISSET[275]), wenn auch in anderen Fällen die Versuchsbedingungen so eingreifender Natur waren, daß man nicht mehr von natürlichen Verhältnissen reden konnte (vgl. z. B. bei SCHLOSSMANN[264] und NEBELTHAU[274]). Wir sehen also, daß schon das Tierexperiment keineswegs so regelmäßige Verhältnisse betreffs der Durchlässigkeit des Darmes für Tuberkelbazillen, einerseits bei verschiedenen Tierspezies, andererseits beim Vergleich zwischen neugeborenen und erwachsenen Tieren ergibt, wie sie die v. BEHRINGsche Theorie erfordern würde. Um so bedenklicher muß es erscheinen, diese

schon im Tierversuch nicht genügend konstanten Ergebnisse ohne weiteres auf die menschliche Pathologie zu verallgemeinern, und um so gewichtiger fallen andererseits die Bedenken in die Wagschale, die CORNET[276] und FLÜGGE[277] vom Standpunkt der epidemiologischen Erfahrung gegen die v. BEHRINGschen Thesen erhoben haben; die statistisch festgestellten Tatsachen, daß die Tuberkulosemortalität innerhalb des erwerbsfähigen Alters (vom 15. zum 70. Lebensjahre) mit zunehmendem Alter an Frequenz zunimmt und daß Personen, die infolge ihrer Berufstätigkeit viel Staub einatmen, in einem erschreckend hohen Prozentsatz (70—90%) an der Tuberkulosesterblichkeit beteiligt sind, — alle diese Tatsachen lassen sich sehr wohl mit der Theorie der Infektion durch Inhalation, nicht aber mit v. BEHRINGS Anschauungsweise in Einklang bringen.

So viel über die Bedeutung des Darms als Eingangspforte für die tuberkulöse Infektion. Was die allgemeinen Bedingungen der Durchlässigkeit der Darmwand für Bakterien anbelangt, so folgert KLIMENKO[278] aus seinen Versuchen, daß die unverletzte Darmwand völlig gesunder Tiere für Mikroben undurchgängig sei; doch ist die praktische Bedeutung dieser Erkenntnis dadurch sehr eingeschränkt, daß — wie KLIMENKO selbst hervorhebt — solche vollkommen gesunden Tiere nur sehr selten anzutreffen sind und schon die geringsten Schädigungen genügen, um das Durchwandern der Bakterien zu ermöglichen; so erklärt sich, daß die inneren Organe scheinbar gesunder Tiere oft keimhaltig befunden wurden (KLIMENKO, REGOZINSKY[279], FORD[280], SELTER[281], WRZOSEK[334]); allerdings scheinen dann die mesenterialen Lymphdrüsen noch eine weitere Schutzwehr des Organismus darzustellen, wo die aus dem Darm durchgewanderten Bakterien häufig noch zurückgehalten werden. Unter denjenigen Schädigungen, die unter natürlichen Verhältnissen am häufigsten zu einer Begünstigung der Durchwanderung von Keimen durch die Darmwand führen werden, seien erwähnt die durch Eingeweidewürmer (vgl. weiter unten S. 55) und die durch Hunger verursachten; die Schädigung bei hungernden Tieren (FICKER[269b]) betrifft nicht etwa die bakteriziden Eigenschaften des Blutserums, sondern ist lokaler Natur (Abstoßung des Epithels, Schädigung der Verdauungsdrüsen, Verlangsamung der Peristaltik); wahrscheinlich erklärt sich auf diese Weise die vermehrte Empfänglichkeit hungernder und überanstrengter Individuen für gewisse Darminfektionen (Typhus bei Truppen im Felde!).

II. **Latentes Vorkommen krankheitserregender Bakterien im Organismus. — Selbstinfektion.** Die gerade wieder in den letzten Jahren zahlreich beobachteten Fälle, in denen typische Infektionserreger — oder doch Bakterien, denen gelegentlich ein krankheitserregendes Vermögen zukommt — auf den äußeren oder inneren Körperoberflächen oder gar innerhalb der Organe des scheinbar völlig gesunden Organismus gefunden werden, ohne doch Krankheitssymptome hervorzurufen, lassen sich in drei verschiedene Kategorien einteilen, zwischen denen allerdings auch Übergänge und Grenzfälle existieren.

1. Als Fälle klinischer Latenz von Infektionserregern möchten wir diejenigen bezeichnen, wo zwar keine Krankheitssymptome in Erscheinung treten, wo aber doch pathologische, anatomisch nachweisbare (wenn auch oft sehr wenig sinnfällige) Veränderungen durch die Eindringlinge gesetzt sind. Daß diese Fälle im Grunde nichts anderes sind als eminent chronische Infektionen, beweisen am besten die von LIEFMANN und NIETER[288a] beobachteten Pseudodysenteriefälle bei an-

scheinend gesunden Personen, bei denen jedoch das Vorhandensein eines pathologischen Prozesses sowohl durch die Schleimbeimengungen der Faeces als vor allem durch die positive spezifische Serumreaktion des Blutes gegenüber dem betreffenden Erreger unzweifelhaft nachzuweisen war; ferner gehören hierher gewisse bisweilen jahrelang latent bleibende und gelegentlich wieder aufflackernde Streptokokkeninfektionen (LENHARTZ[233]), ferner manche Fälle von Bronchialdrüsen- und Gelenktuberkulose (LUBARSCH[267] fand in Bronchialdrüsen latente Herde von über zehnjährigem Bestande, PIETRZIKORSKI[302] berichtet über einen Fall von Gelenktuberkulose mit 22jähriger Latenz), sowie die jahrelang sich fast symptomlos hinziehenden und jeder Behandlung trotzenden — und dabei recht infektiösen — Fälle von chronischem Rachendiphtheroid (E. NEISSER[284]); über Fälle latenten Rotzes bei Pferden (auch übertragbar) vgl. bei BONOME[282]. Solche klinisch-latente Fälle können die Ursache der merkwürdigen bei verschiedenen Infektionskrankheiten beobachteten jahreszeitlichen Periodizität werden, indem sie das Virus längere Zeit konservieren und dann unter Mitwirkung begünstigender äußerer Umstände wieder zur Entstehung klinisch manifester akuter Fälle Veranlassung geben, wie dies z. B. MEYERHOF[283] für die KOCH-WEEKSsche Ophthalmie in Ägypten nachgewiesen hat; über die Bedeutung latenter Pestfälle bei Ratten vgl. weiter unten S. 54f.

2. In anderen Fällen fehlen trotz Anwesenheit der typischen spezifischen Infektionserreger nicht nur die klinischen Symptome, sondern auch jeglicher pathologisch-anatomische Befund; hier liegt tatsächlich kein Infektionsprozeß vor (zum Unterschied von den Fällen der ersten Gruppe), sei es weil sich schon an der Eintrittspforte dem Eindringen der Erreger in die Gewebe unüberwindliche Hindernisse entgegenstellen, oder auch wegen mangelnder Virulenz (Aggressivität) der betreffenden Mikroben (die z. B. schon vorher durch latenten Aufenthalt bei Rekonvaleszenten in ihrer vollen Lebenstätigkeit beeinflußt worden waren). Hierher gehören die sattsam bekannten Fälle des Befundes von echten Diphtheriebazillen und Meningokokken bei scheinbar völlig gesunden Personen aus der unmittelbaren Umgebung des Kranken (vgl. bei USTVEDT[285] und v. LINGELSHEIM[286]); bemerkenswert ist ferner eine Beobachtung von CLER und FERRAZZI[287], wobei innerhalb einer Gruppe von Leuten, die sich der gleichen Infektion ausgesetzt hatten (Trinken verseuchten Wassers!), eine größere Anzahl tatsächlich an Abdominaltyphus erkrankten, während bei sechs anderen, die ganz gesund geblieben waren, die Typhusbazillen in den Fäces nachgewiesen werden konnten; das Fehlen der spezifischen Serumreaktion im Blute dieser »Bazillenträger« beweist, daß die Typhusbazillen überhaupt keine Gelegenheit hatten, mit dem lebenden Gewebe in Wechselwirkung zu treten und daß sie offenbar schon an der Eintrittspforte selbst zurückgehalten wurden. Hiermit erklärt sich auch, wenigstens für einen Teil der Fälle, die merkwürdige Tatsache, daß die pathogenen Bakterien in solchen latenten Fällen oft sehr lange Zeit (Wochen und Monate) saprophytisch zu existieren vermögen; in anderen Fällen scheinen die latenten Erreger durch Angewöhnung an die neuen Lebensbedingungen eine gewisse Resistenz gegen die bakterizide Wirkung der Körpersäfte zu erwerben, und es ist bekannt, daß die sogenannten »serumfesten« Kulturen fast immer direkt aus dem Tierkörper stammen (vgl. auch oben beim Kapitel »Variabilität«); endlich befähigt oft die Symbiose mit anderen Bakterien zum langdauernden latenten Leben der Infektionserreger im

Organismus, wobei insbesondere die Ruhr einen günstigen Nährboden sowohl für Typhusbazillen (LIEFMANN und NIETER[288b]) als auch für Choleravibrionen (vgl. F. GOTSCHLICHS Befunde der spezifischen El Tor-Vibrionen ausschließlich bei Dysenteriekranken!) darstellt. — Die Abgrenzung der Fälle dieser zweiten Gruppe von den nur klinisch, nicht aber pathologisch latenten Fällen des vorigen Paragraphen ist nicht immer streng durchführbar; eine Mittelstellung nimmt das latente Fortleben der Infektionserreger in und nach der Rekonvaleszenz nach stattgehabter Infektion ein, wobei aber der Krankheitsprozeß schon vollständig verschwunden sein kann und oft auch nur so leichter Natur war, daß er gänzlich übersehen wurde; vgl. z. B. betreffs Pseudodysenterie-Bazillenträger bei KRUSE. — Von ungleich größerer praktischer Wichtigkeit ist die Frage, ob solche latenten Infektionserreger für den sie beherbergenden Wirt nicht doch noch gelegentlich gefährlich werden können; die Antwort muß in bejahendem Sinne lauten, da unter dem Einfluß infektions-begünstigender Momente die bis dahin latenten Mikroben ihre volle Wirkung manifestieren können. Sehr instruktiv sind in dieser Beziehung die Beobachtungen von VINCENT[289] und TAROZZI[290], wonach Tetanussporen (durch Erhitzen ihrer Gifte und dadurch ihrer Aggressivität beraubt), in den Organismus eingeführt, lange Zeit latent daselbst verharren können, und dann doch später von einer (aseptisch angelegten) Stichverletzung aus tödlichen Tetanus verursachen können; so erklären sich gewiß manche Fälle von sogenannten »spontanem« oder »rheumatischem« Tetanus. Auch SOPRANA[291] bestätigt, daß auf eine aseptische Wunde Bakterien aus einem ferngelegenen Infektionsherd übergehen und daselbst ihre pathogene Wirkung auslösen können. Daß endlich latente Fälle (»Bazillenträger«) zur Verbreitung der Infektion auf andere gesunde Personen Anlaß geben können und daß bei manchen Seuchen (Genickstarre) dieser Übertragungsmodus geradezu eine souveräne Rolle spielt, das ist durch epidemiologische Erfahrung zweifellos erhärtet.

3. Während wir es in den beiden vorhergehenden Gruppen mit typischen Infektionserregern zu tun hatten, die im normalen Organismus nicht vorkommen — mit einem Wort, mit fremden Eindringlingen, wo auch epidemiologisch der stattgehabte Kontakt oder wenigstens die Möglichkeit eines solchen mit der betreffenden Seuche stets nachgewiesen wurde — existiert nun eine dritte Gruppe von Fällen, in denen eine krankheitserregende Wirkung von Bakterien ausgeht, die zu den alltäglichen Bewohnern der äußeren und inneren Körperoberflächen gehören und für gewöhnlich keinerlei schädlichen Einfluß ausüben. Die sehr zahlreichen hierher gehörigen Fälle werden am besten nach den verschiedenen Körperteilen, die der »Selbstinfektion« als Einfallspforten dienen können, besprochen, wobei es oft für das Verständnis dieser Vorgänge erforderlich ist, den normalen Bakteriengehalt der Körperteile kennen zu lernen.

In der Mundhöhle sind es Streptokokken (HERZBERG[292]) und Pneumokokken (PARK, WILLIAMS, HISS und L. BUERGER[293]), die häufig bei ganz gesunden Personen gefunden werden; immerhin konnten die letztgenannten Autoren oft einen greifbaren Zusammenhang mit Fällen manifester Pneumonie konstatieren.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Mikroorganismen der gesunden und kranken Nasenhöhle und ihrer Nebenhöhlen gibt HASSLAUER[294a]; die

bakterielle Flora des Nasenschleimes ist in qualitativer Hinsicht bei Gesunden und Kranken dieselbe, nur daß bei letzteren die Menge der Bakterien eine viel größere ist; HASSLAUER[294b] fand am häufigsten Streptokokken, Staphylocoec. albus, Pneumococcus, Pseudodiphtheriebazillen, — in geringerer Anzahl Staph. aureus und Bac. pneumoniae; einigemal war der Nasenschleim steril. Letzteres ist die Regel für die Nebenhöhlen der Nase (TOERNE[295]), wo die Flimmerbewegung des Epithels ein Hemmnis für die Einwanderung der Bakterien darstellt. Am Naseneingang fand KLEMPERER[296], wie vorauszusehen, eine Häufung von Bakterien, die im übrigen über die ganze Schleimhaut verbreitet waren. Bemerkenswert ist, daß selbst im Nasenschleim solcher gesunder Personen, die viel mit Leprösen verkehren, keine Leprabazillen zu finden sind (FELIX[297]). Am Auge ist der Lidrand (BRANDT[298]) der hauptsächliche Sitz der Bakterien, unter denen sich in etwa der Hälfte der Fälle Eitererreger (Staphylokokken) finden.

In den Lungen gesunder Versuchstiere (Meerschweinchen und Kaninchen) fand SELTER[281] häufig Pneumokokken, was nicht zu verwundern ist, nachdem wir gesehen haben (vgl. oben S. 32), daß durch starke Inspirationen Keime aus der Mundhöhle bis in die peripheren Lungenpartien mitgerissen werden. Sehr auffallend ist dagegen, daß SELTER (ebd.) die Pneumokokken in den inneren Organen seiner scheinbar völlig gesunden Versuchstiere vorfand, und ähnliches wollen TIZZONI und PANICHI[299] auch beim Menschen beobachtet haben (Pneumokokken nach 15 Monaten nach überstandener Pneumonie aus dem Blute gezüchtet!).

In der normalen männlichen Harnröhre fand ASAKURA[300] gelegentlich Streptokokken (auch ohne vorangegangene Gonorrhoe!), während H. PFEIFFER[301] dieselben sowie Bact. coli stets vermißte und meist Pseudodiphtheriebazillen sowie (nicht-spezifische) Streptobazillen und Staphylokokken konstatierte.

Eine große Anzahl neuerer Arbeiten beschäftigt sich wieder mit der Bakterienflora des weiblichen Geschlechtskanales und ihrer Bedeutung für die puerperalen Infektionen. An dem tatsächlichen Vorkommen der Selbstinfektion in der Ätiologie der puerperalen Infektionen ist wohl nicht mehr zu zweifeln, wenn dieselbe auch der von außen kommenden Ansteckung an Bedeutung nicht gleichkommt. DÖDERLEIN[303] unterscheidet »saprische« und »septische« Infektion, je nachdem Fäulnisorganismen oder spezifische Eitererreger die Ursache darstellen; häufig, besonders in schweren Fällen, liegt Mischinfektion durch Saprophyten und Eitererreger vor (JEAMIN[304], HELLENDAHL[305], FOULERTON und BONNEY[306], LITTLE[307]).

Über die in der Vagina gefundenen Streptokokken liegen neue Berichte von BOHNE[308], STOLZ[309], SCHENK und SCHEIB[310] vor; die Virulenzprüfungen an Versuchstieren geben oft unregelmäßige Resultate; dagegen konnten WALTHARD und REBER[311] auf Grund der spezifischen Serumreaktionen und des hämolytischen Verhaltens die Vaginalstreptokokken mit denjenigen aus Eiterungsprozessen identifizieren; auf das hämolytische Vermögen ist allerdings kein so großer Wert zu legen, da dasselbe hier wie überhaupt (vgl. oben S. 23 sich als inkonstant erweist und zuweilen von einem früher negativ reagierenden Stamm neu erworben werden kann (NASVIG[312]). Letzterer Autor kommt, gleichfalls auf Grund des Studiums der Serumreaktionen, zu dem Schluß, daß die fakultativ anaeroben Streptokokken des weiblichen Geschlechtskanals einer Art angehören, und daß daneben noch eine andere Art obligatanaerober Streptokokken, sowie andere dem Pneumococcus nahestehende Formen sich vorfinden. Jedenfalls wird durch diese nahe Verwandtschaft bzw. Identität der Vaginal- mit den gewöhnlichen Eiterstreptokokken die ätiologische Rolle der ersteren für die Selbstinfektion erheblich gestützt. WALTHARD und

Reber (a. a. O.) stellten ferner fest, daß das Blut gesunder schwangerer Frauen unter dem Einfluß der Vaginalstreptokokken spezifische Eigenschaften sowohl gegen diese letzteren als gegen Eitererreger gewinnt, und sind geneigt, dadurch zu erklären, warum glücklicherweise nur selten schwere allgemeine Sepsis durch Selbstinfektion zustandekommt. Das Freisein des weiblichen Geschlechtskanals von Streptokokken scheint jedenfalls schwere septische Affektionen auszuschließen, wähend andererseits allerdings ihr Vorhandensein nicht sicher eine schwere Infektion mit sich bringt (Leo[315]). Für das Zustandekommen der Selbstinfektion kommt die starke Vermehrung der Vaginalkeime post partum in Betracht (von Wladimiroff[313] an Tieren direkt nachgewiesen), wobei wahrscheinlich die bei der Geburt eintretende Veränderung der Sekrete begünstigend wirkt. — Beim Rinde stellte Denzler[314] das Vorhandensein eines intensiven Selbstreinigungsprozesses der Scheide dar, der jedoch — im Gegensatz zum Weibe — wesentlich durch Phagozytose bewirkt ist.

Die Bedeutung der normalen Bakterienflora des Darmes für den Gesamtorganismus ist wahrscheinlich hauptsächlich in einer Schutzwirkung gegen unerwünschte Gärungs- und Fäulnisprozesse zu suchen (Strasburger[316], Tissier[317], Mereshkowsky[318]), während für eine direkte (wohl gar notwendige) Beteiligung derselben an den Verdauungsvorgängen beim Menschen kein Beweis vorliegt und sogar gewisse sogleich zu besprechende Tatsachen gegen eine solche Annahme sprechen. Bei Tieren scheint ja bei gewissen Arten eine solche Mitwirkung der Bakterien unumgänglich notwendig; vgl. die berühmten Versuche von Schottelius am Hühnchen, im I. Bd. dies. Handb. S. 151: auch ist nach Ankersmit[319] die Milchsäuregärung im Pansen des Rindes auf bakterielle Tätigkeit zurückzuführen, während für ihre Beteiligung an anderen Verdauungsvorgängen, insbesondere an der Zelluloseverdauung jeder Anhaltspunkt fehlt. Im allgemeinen aber sind, wie gesagt, die Bakterien an den Verdauungsvorgängen nicht direkt beteiligt; eine Tatsache die ganz deutlich in diesem Sinne spricht, ist die zuerst von Kohlbrugge[320] erkannte und seitdem von zahlreichen anderen Autoren bestätigte Sterilität (bzw. wenigstens Bakterienarmut) des leeren Dünndarms (Klein[321], Heinick[322], Landsberger[323], Ballner[324], Jundell[325], Ankersmit[319], Rolly[326]). Nach letzterem Autor sind es nicht etwa die Sekrete, welche nach Passage des bakterienreichen Speisebreis die prompte Sterilisierung des Dünndarms bewirken — (diese Sekrete stellen im Gegenteil sogar einen guten Nährboden für Bakterien dar!) —, sondern (neben rein mechanischer Ausstoßung) geht eine bakterielle Wirkung von Seiten der lebenden Darmwand aus, — daher auch bei Schädigung der letzteren lokale Vermehrung der Bakterien eintritt. Jenseits der Bauhinschen Klappe ändert sich das Bild vollständig und es treten massenhafte Bakterien auf, die dann im ganzen Dickdarm zu finden sind. Über die Bedeutung dieser Flora des Dickdarms sind die Ansichten ebenfalls geteilt; während Metschnikoff[327] den Dickdarm als ein unnützes, ja schädliches Organ ansieht und für die verschiedensten Autointoxikationen verantwortlich macht, glaubt Kohlbrugge geradezu die physiologische Bedeutung des Coecums im Sinne einer natürlichen Brutstätte für die mit dem Organismus symbiotisch lebenden Bakterien anzusehen. Wahrscheinlich haben die Stoffwechselprodukte der normalen Darmbakterien eine begünstigende Wirkung auf Peristaltik; so erklärt sich, daß — ganz ohne qualitative Änderung der Darmflora — durch Über-

handnehmen der Bakterien Diarrhoe (STRASBURGER[316]) und andererseits durch Verminderung der normalen Darmflora Konstipation (LOHRISCH[328]) entsteht. — Was die qualitativen Verhältnisse der Bakterienflora des Darmes und Fäzes angeht, vgl. zunächst die monographische Darstellung bei SCHMIDT und STRASBURGER[329] und MORO[330], deren letztere die Verhältnisse beim Säugling betrifft. Nach TISSIER[331] ist die Bakterienflora des normalen Säuglingsstuhls bei Frauenmilchernährung eine sehr einheitliche; ganz überwiegend findet sich, oft fast in Reinkultur, ein obligat anaerober, grampositiver Diplobacillus mit zugespitzten Enden, »Bac. bifidus«, während bei Darmerkrankungen dieser Bacillus verschwunden ist und an seiner Stelle eine oft sehr vielgestaltige Flora Platz gegriffen hat, wobei insbesondere ein gleichfalls anaerober »Bac. perfringens« die wichtigste ätiologische Rolle für das Zustandekommen von Diarrhöen spielt; diese Diarrhöen sind auch übertragbar (per os), doch kann der Perfringens nur dann den Bifidus verdrängen, wenn im Darm nur wenig Kohlehydrate vorhanden sind; dementsprechend bekämpft TISSIER diese Darmerkrankungen mit Erfolg durch eine eiweißarme und zuckerreiche Diät, so wie durch Darreichung von Milchsäurebazillen, die den Perfringens zurückdrängen und mit dem Bifidus symbiotisch zu leben vermögen. Neben dem Bifidus finden sich im Säuglingsstuhl nach MORO noch Bac. aerogenes und Bakt. coli sowie die sog. »acidophilen« Bazillen (WEISS[332], MERESHKOWSKY[318]) und anaerobe unbewegliche Buttersäurebazillen. Bei Kuhmilchernährung treten im Stuhl zahlreiche meist gramnegative Formen auf. Die räumliche Verteilung der oben genannten Bakterien des normalen Säuglingsstuhls gestaltet sich im Darm folgendermaßen: Im Dünndarm überwiegt der Bac. aerogenes, der hier die für seine Entwicklung günstigen Bedingungen — Milchzucker und Sauerstoff — vorfindet (F. LEHMANN[333]), während Bact. coli den Dickdarm bevorzugt; der Bifidus ist im Dünndarm nur in versprengten Exemplaren zu finden, tritt dann aber im Coecum mit einem Schlage ganz massenhaft auf. — In den Ausführungsgängen der großen Verdauungsdrüsen sitzen ganz vorwiegend Anaeroben, während die Verzweigungen innerhalb des Drüsenparenchyms selbst steril sind; vgl. betreffs Parotis und Pankreas bei GILBERT und LIPPMANN[335], betreffs Speicheldrüse bei FIORANI[336]; in den Gallengängen finden sich normaliter nur in dem dem Darm zunächst liegenden unteren Drittel Bact. coli neben Anaeroben, während im oberen Drittel des Duct. choledochus konstant nur Anaeroben vorkommen und die Lebergänge fast stets schon in ihrem unteren Teil (abgesehen von seltenen Anaeroben-Befunden) sich als steril erweisen; wiederum fanden LEGRAND und AXISA[338] in Leberabszessen Anaeroben, offenbar von den Gallengängen aus eingewandert.

Die im Darm vorhandenen Bakterien können in einer Reihe von Fällen infolge Durchbrechen oder Durchwachsen der Darmwandung zu schweren Erkrankungen Anlaß geben. Eine monographische Studie über die bei Perforations-Peritonitis in Betracht kommenden Erreger (Staphylo- und Streptokokken, Pneumokokken, Coli, in besonders verderblichen Fällen auch Pyocyaneus) bringen DUDGEON und SARGENT[339]; die Pneumokokken sind wahrscheinlich aus der Mundhöhle hinuntergeschluckt (GHON[340]). Was die durch Magenperforation entstandene Peritonitis anlangt, so erwies sich im Tierversuch anacider Magensaft als viel infektiöser als normal-saurer, offenbar weil im ersteren die Streptokokken einen günstigen Boden fanden

(Brunner[341]). — Durchwanderung von Darmbakterien ins Peritoneum durch sämtliche Schichten der Darmwandung, wie bei Darmverschluß und Brucheinklemmung, findet offenbar nur nach schweren Schädigungen der Darmwand statt (Helmberger und Martina[342], del Conti[343] und Rindone[344]); Copaldi[345] konnte solche beim Rektumverschluß (und Überwanderung von Bact. coli in den Uterus) in Gestalt von Epitheldegenerationen und kleiner Hämorrhagien in der Submukose nachweisen. Eine besonders starke Schutzwehr stellt offenbar die Muscularis dar (Helmberger und Martina[342]), wodurch sich auch der Darmbakteriendurchtritt bei kurarisierten Tieren erklärt (Schaarwächter[346]). Die mehrfach konstatierten Fälle, in denen das Bruchwasser trotz langdauernder Einklemmung dennoch bakterienfrei befunden wurde, erklärt Rodella[347] nach Kohlbrugge (vgl. oben) dadurch, daß die eingeklemmte leere Dünndarmschlinge steril war. — Daß die schweren Allgemeinsymptome bei Ileus wirklich auf bakterielle Toxine zurückzuführen sind, dafür sprechen die Versuche von Clairmont und Ranzi[348], denen es gelang, durch Mischkulturfiltrate aus gestautem Darminhalt im Tierversuch Vergiftungserscheinungen zu erzeugen, die dem Krankheitsbilde das Ileus sehr ähnlich waren.

Auf Durchwanderung von Darmbakterien beruht wohl auch das Zustandekommen der Appendizitis, wobei die im Verhältnis zu seinem Lumengang enorme Bakterienmenge des Wurmfortsatzes leicht zu Stauungen führen kann (v. Brunn[349]); möglicherweise spielt auch eine Abknickung der Appendix hierfür eine ursächliche Rolle (Lauenstein[359]), und jedenfalls ist der Reichtum der Wandung des Wurmfortsatzes an Lymphfollikeln (Sahli und Helferich[351]) ein prädisponierendes Moment für die Durchlässigkeit gegenüber Mikroben.

III. Für Ausscheidung der Infektionserreger aus dem Organismus sind folgende Notizen nachzutragen. Die Exspirationsluft des Phthisikers ist bei ruhiger Atmung keimfrei; doch findet schon bei Vorhandensein von Rasselgeräuschen durch Tröpfchenverstäubung Ausstreuung von Tuberkelbazillen in sehr geringer Menge statt; bei schwerer Larynxtuberkulose, und überhaupt beim Husten usw. werden massenhafte tuberkelbazillenhaltige Tröpfchen ausgeschleudert (Koelzer[352]). — Durch die äußere Haut erfolgt bei Abschuppung lepröser Stellen Ausscheidung von Leprabazillen (Klingmüller[353]). Dagegen sah Carini[354] durch Vaccinepusteln selbst bei hochgradig tuberkulösen Tieren nie Tuberkelbazillen ausgeschieden werden (wobei nicht etwa bakterizide Wirkungen in Betracht kommen). — Die meisten neueren Beobachtungen betreffen die Frage der Ausscheidung durch die Niere, welche bekanntlich bei Abdominaltyphus und Maltafieber (vgl. die betr. Kapitel im I. Ergbd.!) ganz regelmäßig und massenhaft stattfindet. Bei gesunden Tieren werden in die Blutbahn injizierte Bakterien nicht durch die Niere ausgeschieden, oder doch nur in sehr geringer Menge, wobei wahrscheinlich kleinste Gewebsläsionen der Niere die Passage gewähren (Nötzel[355]); letzteres gilt wohl auch für die bei rotzkranken Pferden zeitweise und auch dann nur spärliche Ausscheidung der Infektionserreger mit dem Urin, wenn auch dabei histologische Veränderungen nicht nachgewiesen werden konnten (Bonome[356]). Auch unter dem Einfluß von Diureticis erfolgt keine Bakterienausscheidung durch die Niere (Cagnetto und Tessaro[357]). Eine zusammenfassende Übersicht über die genuine Bakteriurie giebt F. Kornfeld[358]; es handelt sich hier um eine Affektion sui generis, — häufig bei Kindern vorkommend (Mellin[359]) — nicht etwa um ein Vorstadium der Cystitis, sondern um eine Wucherung von Bakterien in der Blase, wobei durch deren toxischen Produkte Störungen des Allgemeinbefindens und Fieber entstehen, zuweilen sogar ohne lokale Reizung der Blasenwand (Cnopf[360]). Die Erreger

(meist Bact. coli) sind entweder vom Darm aus auf dem Lymphwege eingewandert, oder aber auch per contiguitatem von der Urethra her; daher überwiegt die durch Bact. coli verursachte Zystitis bei Mädchen (Escherich[361]).

D. Biologisches Verhalten der pathogenen Bakterien in der Außenwelt.

I. Die neueren Arbeiten über Luftinfektion bestätigen vollauf die früher gewonnenen Ergebnisse. Was insbesondere die Übertragung der Tuberkelbazillen durch die Luft anbelangt, so beweisen die Arbeiten von Flügge[362] und F. Gotschlich[363] wiederum, daß die Tuberkelbazillen, — weit entfernt als ubiquitäre Gäste verbreitet zu sein — in Straßenstaub nur äußerst selten vorkommen; letzterer Autor fand selbst in Räumen mit starkem Menschenverkehr (Wartesäle usw.) unter 90 Proben flugfähigen vor direkter Verunreinigung geschützten Staubes keine einzige tuberkelbazillenhaltige; auch Wagner[364] konnte selbst in einer Tuberkuloseheilstätte (wo doch die Bedingungen für ubiquitäre Ausstreuung noch am ehesten gegeben waren) durch den Tierversuch unter 40 Proben nur dreimal Tuberkelbazillen nachweisen, wobei es sich einmal nachweislich und zweimal sehr wahrscheinlicherweise um ganz grobe Verunreinigungen (seitens unvorsichtiger Patienten) handelte! Diese Resultate sind jedenfalls dazu angetan, vor Überschätzung der Luftinfektion durch trockenen Staub zu warnen. Außerdem ist die Lebensfähigkeit der Tuberkelbazillen in flugfähigen Stäubchen und Kleiderfäserchen ziemlich eng begrenzt und schwankt zwischen 3 und 14 Tagen (im diffusen Tageslicht) (Kirstein[365]). Diejenigen Stäubchen, welche durch Tröpfchen infiziert worden waren, beherbergen längere Zeit lebende Tuberkelbazillen als solche Stäubchen, die durch Zerkleinerung getrockneten infektiösen Materiales erzeugt worden waren, wahrscheinlich weil bei diesen vorbereitenden Prozeduren bereits viele Keime zugrunde gegangen waren. Was andererseits die Tröpfcheninfektion anbelangt, so sind hier glücklicherweise der Lebensdauer der versprühten schwebenden Keime noch viel engere Grenzen gesetzt, wobei Licht und Wärme das Absterben noch wesentlich beschleunigen (Stölting[366], F. C. Wood[367]); letzterer Autor fand, daß Sputumtröpfchen, die groß genug sind, um Pneumokokken zu beherbergen, sich mit einer Fallgeschwindigkeit von etwa 40 cm pro Stunde absetzen und daß die Abtötung der schwebenden Keime im Sonnenlicht schon in $^1/_2$ Stunde und im Dunkeln spätestens nach 4 Stunden vollständig ist. Die auf einer rauhen Unterlage absitzenden Tröpfchen erhalten sich längere Zeit infektiös, wohl weil beim Eindringen in die tieferen Schichten der Unterlage die Keime einen gewissen Schutz genießen. Bei sehr massenhafter und andauernder Ausstreuung gelingt gelegentlich auch der Nachweis pathogener Keime in der freien Luft; wenigstens berichtet Gordon[368] daß ihm der Nachweis des Streptococcus brevis (Lingelsheim) — der in Speichel stets noch in ein zehnmillionstel Kubikzentimeter auffindbar war — in den zentralen Teilen Londons auch in der freien Luft und sogar in einer Höhe von 20 Metern über dem Boden gelungen sei. — Einen der am häufigsten gegen die Tröpfcheninfektion vorgebrachten Einwände, nämlich daß es doch auffallend sei, warum Kehlkopfspezialisten (die doch besonders exponiert gegenüber diesem Infektionsmodus sein

sollten) keineswegs besonders häufig an Tuberkulose erkranken (SAUGMAN[369]), hat FLÜGGE[362b] entkräftet; nach seinen Versuchen sind auf einem aus Objektträgern zusammengesetzten und vor dem Gesicht des Arztes angebrachten Glasschirm nur sehr selten Tuberkelbazillen zu finden (während sonst auf demselben Schirm in etwa 40—80 cm Entfernung vom hustenden Phthisiker binnen $^1/_2$ Stunde Hunderte bis 20000 Tuberkelbazillen nachweisbar waren), dieser Unterschied erklärt sich im wesentlichen dadurch, daß beim Kehlkopfspiegeln die Glottis des Patienten offen steht und daher der intratracheale Druck für eine wirksame Tröpfchenausstreuung nicht genügt, ganz abgesehen davon daß der laryngoskopierende Arzt den Hustenanfall kommen sieht und sich unwillkürlich zur Seite wendet.

II. Im Boden fand BONGERT[370] den Milzbrandbacillus — entgegen der bisherigen Anschauung, daß derselbe daselbst durch Fäulnis oder Austrocknung alsbald zugrunde gehe, — unter Umständen (in den oberflächlichen Schichten eingetrocknet und vor Fäulnis und Sonnenschein geschützt) monatelang lebensfähig, so daß später bei Zutritt genügender Feuchtigkeit und bei entsprechender Temperatur Sporenbildung und damit natürlich Konservierung des Infektionsstoffes an Ort und Stelle eintreten kann. Typhusbazillen fand RULLMANN[371a] in feuchter steriler Erde noch nach 16 Monaten, in nicht steriler Erde bis zu $3^1/_2$ Monaten; Anwesenheit organischer Substanzen scheint die Dauer der Lebensfähigkeit der Typhusbazillen zu verlängern; während in Sand nach $1^1/_2$ Jahren die Bazillen sich als abgestorben erwiesen, waren dieselben in Humus und besonders in Bauschutt erhalten (wobei auch schweragglutinable Rassen gebildet wurden). Auch CLAUDITZ[372] findet, daß gewisse Typhusstämme, durch Symbiose mit Bodenbakterien den neuen Verhältnissen angepaßt, längere Zeit lebensfähig sein können. Endlich glauben EMMERICH und GEMÜND[373] aus ihren Versuchen über das Verhalten von Cholerabazillen im Boden direkte experimentelle Stützen für einige Postulate der PETTENKOFERschen Theorie beigebracht zu haben; während nämlich in reinem Münchener Kiesboden die Cholerabazillen in einer Woche zugrunde gingen, vermochten sie sich in durch Grundwasser »natürlich verunreinigtem« Boden stark zu vermehren und bis zu $2^1/_2$ Monaten lebensfähig zu erhalten; hierbei soll eine Steigerung des Nitritbildungsvermögens der Choleravibrionen eintreten und darin sei das Wesen der im Boden stattfindenden »Reifung« des Erregers zu sehen! Auch PALADINO-BLANDINI[374] will beim Choleravibrio durch Übertragung auf stark organisch-verunreinigtem Boden vorübergehende Virulenzsteigerung konstatiert haben; derselbe Effekt soll dauerhafter und stärker eintreten, wenn zu der Bodenimpfung noch Passage durch den Tierkörper kommt. (Vgl. auch noch weitere Angaben im Kapitel »Verhalten der pathogenen Bakterien in Abfallstoffen«).

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, daß — selbst wenn diese Versuche und ihre Deutung sich voll und ganz bestätigen sollten — deshalb doch noch keineswegs die Berechtigung bestehen wird, die PETTENKOFERsche Bodentheorie zu repristinieren (vgl. Kritik derselben Bd. I dies. Handbuches S. 178 ff.); wir können hier nur nochmals wiederholen, daß die Vorstellungen dieser Theorie über das Hinein- und Hinausgelangen der Typhus- und Cholerabazillen in und aus dem Boden, Punkt für Punkt der Wirklichkeit widersprechen, und endlich — und das ist der springende Punkt — haben die epidemiologischen Erscheinungen aus den letzten Choleraepidemien genügsam bewiesen, daß der Erreger in den menschlichen Ausscheidungen in völlig infektionstüchtigem Zustande

enthalten ist und daß die Annahme eines Reifungsprozesses — selbst wenn sich etwas dem Ähnliches in vitro darstellen ließe — für die tatsächlichen Verhältnisse der Epidemiologie völlig unbegründet und überflüssig ist.

Gewisse Heubazillen des Bodens sind wahrscheinlich für die nach »Hackensplitterverletzungen« entstehenden Vereiterungen des Glaskörpers und akute Panophthalmie verantwortlich zu machen (Stregulina[375]).

III. Über das Vorkommen und Verhalten pathogener Bakterien im Wasser liegt eine größere Anzahl neuerer Arbeiten vor. Vor allen Dingen kommt es darauf an, die Versuchsmethode möglichst den natürlichen Verhältnissen gleichartig zu gestalten; in dieser Beziehung kommt unter älteren Versuchen von Emmerich und Pinto[376] und Karlinski[377], die Versuchsbrunnen infizierten, eine neuere Versuchsanordnung von Jordan, Russel und Zeit[378] den natürlichen Verhältnissen am nächsten, indem hier die Bakterien in sorgfältig ausgewaschenen Celloidinsäcken in dem zu untersuchenden natürlichen Wasser (See, Flußlauf, Kanal usw.) eingetaucht — und damit allen natürlichen Versuchsbedingungen ausgesetzt ohne irgend welche künstliche Modifikation und Einführung neuer und eventuell störender Elemente — untersucht werden. Bemerkenswerterweise ergibt sich unter solchen der Natur möglichst angenäherten Bedingungen eine nur sehr kurze Lebensdauer der eingetauchten Bakterien (Typhusbacillus nicht über 4—5 Tage, Paratyphus-, Dysenterie- und Cholerabacillus nicht über 3 Tage). Allerdings wird nach dieser Methode nur die Lebensdauer im Wasser selbst bestimmt, während in der betreffenden natürlichen Wasseransammlung im Schlamm, an pflanzlichen Teilen usw. erheblich längere Fortexistenz der Bakterien stattfinden kann (vgl. Bd. I, S. 195 und die neuesten Versuche von Savage und Fehrs). Andererseits sind sicherlich auch manche der früheren Versuchsresultate, aus denen eine viel längere Lebensdauer pathogener Bakterien im Wasser selbst gefolgert wurde, auf unrichtig gewählte Versuchsbedingungen zurückzuführen, insbesondere auf Mitübertragung von Nährmaterial wie z. B. in den Versuchen von Konrádi[379], wo Typhusbazillen mit Blut und Organteilen übertragen im Wasser allerdings über 1 Jahr lebensfähig blieben, in der Praxis mögen freilich auch ähnliche Fälle vorkommen und sie beweisen eben, wie die Möglichkeit des Fortlebens pathogener Keime im Wasser in erster Linie vom Vorhandensein eines Minimums von Nährstoffen abhängig ist. Ein interessanter Fall sehr langer Lebensdauer des Choleravibrio im Wasser wird von Zirolia[381] aus Port-Said berichtet; es fanden sich Vibrionen, die alle kulturellen und morphologischen Charakteristika des Choleravibrio hatten (einschließlich des positiven Ausfalles der spezifischen Serumreaktion) in den Trinkwassertanks eines Schiffes, das vor $3^1/_2$ Monaten zur Zeit einer dort herrschenden Choleraepidemie in Calcutta gewesen, von dort nach Glasgow zurückgekehrt und wieder auf der Hinausreise nach Indien begriffen war, ohne daß sich während der ganzen Reise ein Cholerafall an Bord gezeigt hätte!

Zu den Faktoren, die ein rasches Absterben pathogener Keime im Wasser unter natürlichen Verhältnissen bewirken, ist nach neueren Untersuchungen auch die Freßtätigkeit der — in den verschiedensten natürlichen Wässern stets vorhandenen — Flagellaten zu rechnen. Emmerich[382] hatte zuerst auf die Tatsache hingewiesen, daß der größte Teil der in Wasser einge-

brachten Typhusbazillen schon nach 24 Stunden sich als abgestorben erweist und daß der mikroskopische Nachweis der Bakterienleiber im Innern von Flagellaten gelingt. An der Tatsache selbst ist wohl nicht mehr zu zweifeln; HUNTEMÜLLER[383] konnte die Aufnahme lebender Bazillen ins Innere der Flagellaten unterm Mikroskop direkt verfolgen, und FEHRS[384] konnte durch vergleichende Versuche mit sterilisiertem (durch Kochen oder BERKEFELD-Filter) Wasser einerseits und demselben Wasser nach Reinfektion mit Flagellaten andererseits die deletäre Wirksamkeit dieser letzteren unzweifelhaft nachweisen; während im letzteren — flagellatenhaltigen — Wasser Typhus- und Cholerabazillen schon nach 18 bzw. 6 Tagen nicht mehr nachweisbar waren, vermochten sich dieselben im flagellatenfreien Wasser bis zu 46 bzw. 24 Tagen zu halten. Ja, der künstliche Zusatz von Bakterien zu einer Wasserprobe gibt oft überhaupt erst ein Mittel an die Hand, um die in der betreffenden Probe schon vorher aber nur allzu spärlich anwesenden Flagellaten — wie mittels einer Anreicherungsmethode — nachzuweisen. Andererseits aber sind die weitgehenden Schlußfolgerungen, welche EMMERICH aus seiner neuen Beobachtung gezogen hatte, durchaus unberechtigt; daß die Möglichkeit einer Trinkwasserinfektion nach wie vor besteht, das geht schon aus den soeben angegebenen Ziffern hervor; wenn auch ein großer Teil der eingebrachten Bakterien durch die Flagellaten binnen kurzer Zeit vernichtet wird, so bleibt doch eine gewisse Anzahl der Infektionserreger noch genügend lange Zeit (bis mehrere Wochen) am Leben, um die Ansteckung vermitteln zu können; unter gewissen Umständen, nämlich beim Vorhandensein reichlicher Mengen von Nährstoffen (Abwasserverunreinigung) erhalten sich die pathogenen Bakterien sogar trotz Anwesenheit sehr großer Mengen von Flagellaten längere Zeit lebensfähig; dies spricht dafür, daß die Freßtätigkeit der Flagellaten nicht das primäre Moment bei der Vernichtung der Bakterien im Wasser darstellt, sondern wahrscheinlich fallen die Bakterien erst dann den Flagellaten zur Beute, wenn sie schon durch Nährstoffmangel, osmotische Störungen usw. in ihrer vitalen Energie geschädigt sind. Endlich ist die tatsächliche Bedeutung der Trinkwasserinfektion durch so zahlreiche und gesicherte epidemiologische Beobachtungen begründet, daß darüber weiter kein Wort verloren zu werden braucht.

Die Stelle, welche das Strömen des Wassers in natürlichen Verhältnissen (Flußläufen) gegenüber den etwa hineingelangten bakteriellen Verunreinigungen spielt, äußert sich vor allem im Sinne einer schon nach ganz kurzer Zeit enormen Verdünnung (BUSCH[385]), während die mechanische Bewegung des Strömens selbst nach WELEMINSKYS[386] vergleichenden Versuchen an strömenden und ruhenden Nährflüssigkeiten fast allen Bakterien gegenüber (außer Actinomyces und Tuberkelbacillus, die aber hier praktisch nicht in Betracht kommen) wachstumsbegünstigend wirkt.

Über Wasseruntersuchung und -Begutachtung im allgemeinen vgl. die große Monographie von DEBAUVE und IMBEAUX[387]. Betreffs der Methodik bemerken DE GAGE und ADAMS[388], daß bei Kultur in Gelatine höhere Keimzahlen gefunden werden als in Agar, wobei die im käuflichen Agar enthaltenen Salze hemmende Wirkungen entfalten sollen; Verf. konnte jedoch bei zahlreichen Untersuchungen des Nilwassers keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen Gelatine und Agar konstatieren. — In den letzten Jahren hat besonders die Frage der Verwendbarkeit des Nachweises bestimmter Bakterienarten (Bact. coli) als Indikator für stattgehabte Verunreinigung mit Fäkalien die Forscher viel beschäftigt.

Daß der bloße qualitative Nachweis von Bact. coli für sich allein nicht genügt, um ein zu untersuchendes Wasser verdächtig erscheinen zu lassen, wurde schon Bd. I, S. 190 ausgeführt, indem Bact. coli infolge seiner Ubiquität auch in zahlreichen Wässern vorkommt, die vor fäkaler Verunreinigung sicher völlig geschützt sind; und in demselben Sinne sprechen auch die Erfahrungen von JOHNSON[389], der in zwei Drittel aller Fälle bei Flußfischen Bact. coli fand, — sowie die Beobachtung von PAPASOTIRIU[390], dem es stets gelang, dieses Bakterium in Getreide, Mehl und Teig nachzuweisen. Andererseits wird der Nachweis von Bact. coli in einer Wasserprobe — da wo andere Provenienzen, wie die letztgenannten, ausgeschlossen — stets zu weiteren Untersuchungen auffordern und kann keineswegs als gleichgültig aufgefaßt werden, wenn man bedenkt, daß nach übereinstimmenden Berichten mehrerer Autoren (WINSLOW und HUNNEWELL[391], KAISER[392], HOUSTON[393]) das Vorhandensein von Bact. coli sehr viel häufiger in verunreinigtem als in reinem Wasser zu konstatieren ist. Unter solchen Umständen wird die quantitative Untersuchung auf Bact. coli von Bedeutung (DIENERT[394], GAUTIÉ[395], VINCENT[396], PRESCOTT[397]); HOUSTON empfiehlt den quantitativen Nachweis von Coli oder Bac. enteritidis sporogenes zur Untersuchung des Meerwassers in der Umgebung von Kanalausmündungen, indem beide genannten Bakterien in reinem Meerwasser sehr selten (d. h. in 100 bzw. 10 ccm Wasser überhaupt nicht vorhanden) sind, während andererseits ihr Nachweis in Abwasser schon in ein Hunderttausendstel bzw. in einem Tausendstel Kubikzentimeter gelang. Mit dem »Colititer« fanden PETRUSCHKY und PUSCH[398] auch das Resultat der bei 37° wachsenden Arten stets gut übereinstimmend. Endlich empfehlen CHRISTIAN[399] und EIJKMANN[400] zur Erkennung des aus dem Warmblüterorganismus stammenden Coli seine Eigenschaft noch bei 46° Traubenzuckerbouillon zu vergären; die Probe soll bei wirklich völlig unverdächtigen Wässern stets negativ ausfallen. — Man wird gut tun, die genannten Kriterien als bemerkenswerte Momente zur Beurteilung eines gegebenen Wassers in Betracht zu ziehen, jedoch nicht etwa das Gutachten selbst einseitig auf ein einzelnes Faktum aufbauen, sondern stets das ganze Tatsachenmaterial in Berücksichtigung ziehen.

Bei der Beurteilung von Filterkerzen neuer Systeme muß man sehr vorsichtig sein, da öfters verschiedene Kerzen sich sehr ungleichmäßig verhalten (PFUHL[401], WITTNEBEN[402]); auch ein und dieselbe Kerze kann, wie Verf. selbst Gelegenheit hatte zu beobachten, zeitweise keimfrei und zeitweise wieder durchaus ungenügend filtrieren, indem die Wirksamkeit der Kerze durch Ansatz oder Abbürsten einer gut filtrierenden feinen Schlammschicht sehr wesentlich modifiziert werden kann.

Im künstlichen Selterswasser ist der Bakteriengehalt oft nur durch ungenügende Reinigung der Flaschen bedingt (HAENLE[403]).

Die bekannte Tatsache, daß Eis weniger bakterienreich ist als das zu seiner Herstellung verwendete Wasser (»Selbstreinigung des Eises«) erklärt sich nach ABBA[404] nicht durch Untergang, sondern einfach durch mechanische Ausscheidung der Bakterien, welch letztere sich in dem zentralen schneeigen Teil vorfinden!

IV. Nahrungsmittel.

1. Milch. Die Kuhmilch enthält meist schon im Euter selbst ziemlich viele Bakterien (v. FREUDENREICH[405a]); doch kann der Keimgehalt in einzelnen Abschnitten der Milchgänge sehr verschieden sein (LUX[406]), wodurch sich vielleicht manche Widersprüche in den Angaben über den Keimgehalt frisch gemolkener Milch erklären. Was die Herkunft

dieser im Euter gefundenen Bakterien angeht, so stammen dieselben größtenteils aus den Zitzengängen (»galaktogene« Infektion), welche stets bakterienhaltig befunden wurden (v. FREUDENREICH[406b], UHLMANN[407], D'HEIL[409]); doch scheint auch hämatogene Infektion vom Darm aus möglich zu sein (STEIGER[408]); endlich handelt es sich bei den im Euter gefundenen Bakterien auch oft um Residuen eines entzündlichen Prozesses — z. B. Streptokokkenbefunde bei scheinbar ganz gesunden Kühen mehrere Wochen nach Kalben oder Abort oder Euterentzündung —; so erklärt sich auch wohl die häufig beobachtete isolierte Lokalisation in einzelnen Teilen des Euters. Im Sinne einer akzidentellen Verunreinigung von seiten des Zitzenkanals spricht auch die Tatsache, daß die ersten Portionen des Gemelkes die bakterienreichsten sind, während die letzten Portionen die geringste Keimzahl aufweisen. Das Drüsengewebe selbst hat sogar bakterizide Wirksamkeit (D'HEIL), desgleichen die frisch gemolkene Milch, wenigstens gegenüber sehr vulnerablen Mikroben wie die Choleravibrionen (KOLLE, FRIEDEL, KUTSCHER und MEINECKE[410]), während der Nachweis bei resistenteren Keimen — wie Typhus- und Ruhrbazillen — im Stich ließ; nach B. MEYER[411] geht diese bakterizide Eigenschaft der frischen Milch schon nach 5—6 Stunden, sowie auch nach 24stündiger Aufbewahrung auf Eis, und selbstverständlich sofort beim Kochen verloren.

Was das Vorkommen pathogener Bakterien in Milch und Milchprodukten angeht, so fand LASCHTSCHENKO[412] bei einer durch Crêmetorte verursachten Massenvergiftung in dieser sowie in den Fäces der erkrankten Personen sehr virulente Staphylokokken; BRÜNING[413] fand in 93% der untersuchten Proben Leipziger Marktmilch Streptokokken (darunter auch mäusepathogene Arten); E. KLEIN[414] vermochte den Bac. enteritidis Gärtner ziemlich häufig in Milchproben aus ländlichen Distrikten nachzuweisen.

Im Vordergrunde des Interesses steht natürlich das Vorkommen des Tuberkelbacillus in der Milch; vgl. die zusammenfassende Übersicht über die Frage der Infektiosität der Milch tuberkulöser Tiere von RABINOWITSCH[415], wo auch die Resultate der im großen Stile seitens des nordamerikanischen Ackerbauministeriums angestellten Versuche bereits berücksichtigt sind; vgl. ferner die Verhandlungen des Internationalen Tuberkulose-Kongresses und des Internationalen Milch-Kongresses in Paris 1905. — Die hauptsächlichste Gefahr droht seitens der mit Eutertuberkulose behafteten Tiere, wo die Milch zuweilen noch in Verdünnungen von 1 : 1 Billion infektiös sein kann (OSTERTAG[416]); tuberkulöse Infektion des Gesamtgemelkes eines Stalles ist fast immer durch Fälle von Eutertuberkulose bedingt (O. MÜLLER[417]). Andererseits kommen freilich Fälle vor, wo zahlreiche Tuberkelbazillen, wenigstens zeitweise und mit völlig freien Intervallen, durch ein scheinbar ganz gesundes Euter passieren und wo die tuberkulose Erkrankung des Tieres nur so geringfügig sein kann, daß dieselbe nur durch die Tuberkulinprobe nachweisbar ist. Die Bedeutung der tuberkulösen Milch als Infektionsquelle für die menschliche Phthise ist entschieden seitens v. BEHRING sehr überschätzt worden (vgl. oben das Kapitel »Eintrittspforten«, sowie den Abschnitt über Menschen- und Tiertuberkulose im ersten Ergänzungsbande, Heft 2). Sehr wertvoll sind in dieser viel umstrittenen Frage auch die neuerdings beigebrachten epidemiologischen Beweise, die ebenfalls ganz und gar gegen v. BEHRING sprechen; so weist HEYMANN[418] statistisch nach, daß auch

in Ländern, in denen überhaupt keine Kuhmilch zur Säuglingsernährung verwendet wird — (sei es des hohen Preises wegen, sei es weil die Kuhmilch dortselbst ganz fehlt) —, wie in Japan, Grönland, Türkei (auch in Alexandrien [Verf.!]) — die menschliche Lungentuberkulose eine enorme Verbreitung hat; auch konnte in Europa keinerlei Übereinstimmung zwischen Schwindsuchtsfrequenz und Säuglingsernährung nachgewiesen werden, und eine von SPECK[419] an erwachsenen Phthisikern angestellte Sammelforschung über die in der Kindheit stattgehabte Ernährung spricht zu ungunsten v. BEHRINGS, indem in 73% der Fälle Ernährung mit Frauenmilch stattgehabt hatte.

Von größter Bedeutung ist endlich die zuerst von der Royal Malta-Fever-Commission[420] festgestellte und seitdem auch anderwärts, z. B. von FORSTER[421] für Indien bestätigte Tatsache, daß der Erreger des Maltafiebers sehr häufig in der Ziegenmilch, und zwar während längerer Zeit und in ungeheurer Menge ausgeschieden wird; man gewinnt eine richtige Vorstellung über die Bedeutung dieses Infektionserregers, wenn man hört, daß im letzten Jahre, seitdem in der englischen Besatzung Maltas überhaupt keine Ziegenmilch mehr genossen wird (die früher fast die ganze Milchversorgung ausmachte!), die Zahl der Erkrankungsfälle an Maltafieber auf 10% der in den Vorjahren üblichen Ziffern gesunken ist!

2. In Butter zeigt sich bei Aufbewahrung zuerst (bis nach 2—3 Wochen) eine erhebliche Zunahme der Keimzahl (von REITZ[422] in Stuttgarter Marktbutter zwischen 9 und 40 Millionen Keime pro Gramm gefunden), worauf dann allmähliche Abnahme erfolgt (ROGERS[423]); nach letzterem Autor ist der nach längerer Aufbewahrung der Butter manchmal auftretende »fischige« Geschmack auf Wirkung lipolytischer Fermente zurückzuführen.

3. In Olivenöl fand CHAPELLA[424] pathogene Bakterien bis zu 50 Tagen, KURPJUWEIT[425] nur bis zu 10 Tagen haltbar.

4. Fleisch soll nach MARXER[426] als suspekt angesehen werden, wenn 1 g über eine Million Keime, und insbesondere viele Proteus, enthält. — PARKES[427] beobachtete eine Hausepidemie von Durchfall nach Genuß prodigiosus-haltigen Fleischpuddings. — In Übereinstimmung mit Angaben früherer Autoren findet WESTENHOEFFER[428] selbst bei hochgradig tuberkulösen Rindern das Fleisch meist frei von Tuberkelbazillen; andererseits vermögen sich freilich Tuberkelbazillen in Würsten bis zu 5 Monaten lebensfähig und infektiös zu erhalten (TONZIG[429]).

In Konserven finden sich öfters vereinzelte Bakterien (E. PFUHL[430]); doch ist Auftreibung der Büchsen kein absolut sicheres Zeichen stattgehabter bakterieller Verunreinigung, da Gasentwicklung auch in sicher sterilen Büchsen ohne Mitwirkung von Mikroben durch Einwirkung der organischen Säuren der Bazillen auf die Eisenblechwandung der Büchse stattfinden kann (E. PFUHL und WINTGEN[431]).

5. Fische und andere Seetiere. In rohem käuflichem Fischfleisch sind schon bei gewöhnlicher Temperatur zahlreiche Bakterien — hauptsächlich Bact. coli und Proteus enthalten; dieselben Bakterien finden sich auch, und zwar in starker Vermehrung begriffen, in Fischen, die in gewöhnlicher Weise gekocht sind, und es ist daher nicht unbedenklich, besonders im Sommer, Fischfleisch länger als 24 Stunden zum Genuß zu konservieren (ULRICH[432]). KONSTANSOFF[433] hat das »Fischgift« genau untersucht und findet dasselbe, ähnlich dem »Wurstgift« als ein filtrierbares wasserlösliches, nicht hitzebeständiges (schon bei 45—50° zerstörbares) Nervengift; das »Fischgift« ist aber nicht etwa ein spezifisches Produkt einer bestimmten Bakterienart, son-

dern es ist ein Produkt aus den Anfangsstadien des Fäulnisprozesses — (daher gerade in äußerlich unverdorben aussehenden Fischen auftretend!) — und verdankt seine Entstehung gewissen Umständen, nämlich einer gleichmäßigen Durchsetzung des ganzen Fisches mit Fäulnisbakterien, wie sie unter natürlichen Verhältnissen durch Infektion der Fische mit Fäulnisbakterien auftritt und auch künstlich durch Injektion von solchen hervorgerufen werden kann; bei dem gewöhnlichen Verlauf der Fäulnis hingegen, wo in verschieden tiefen Schichten des Fischfleisches gleichzeitig ganz verschiedene Phasen der Fäulnis verlaufen, kommt es nicht zur Bildung des »Fischgiftes«, bzw. dasselbe wird sogleich weiter zerstört.

Was die Austerninfektionen beim Menschen anbelangt, so unterscheiden Vivaldi und Rodella[434] drei Typen: Einfache Gastroenteritis — allgemeine Intoxikationen (auch mit hämorrhagischen Symptomen) — spezifische Infektion mit Abdominaltyphus (vgl. hierüber im ersten Ergänzungsband — Leider gibt die bakteriologische Untersuchung der Austern noch keine Handhabe, um etwa vorhandene Vergiftungsgefahr sicher vorauszusehen; insbesondere genügt das bloße Vorhandensein von Bact. coli nicht, um Austern als verdächtig zu erklären, da dasselbe im Magensaft der Austern normalerweise in großer Zahl vorkommt und da selbst in den bestgelegenen (vor jeder Verunreinigung, soweit sich übersehen läßt, geschützten) englischen Austernbänken in 93% der Fälle Bakterien nachgewiesen werden konnten, die sich in nichts vom Bact. coli aus menschlichem Darm unterschieden (Houston[435]). In eßbaren Meerschnecken an der österreichischen Küste (Murex bradatus), die schwere Vergiftungserscheinungen (mit hämorrhagischen und ikterischen Symptomen) hervorgerufen hatten, konnten Galeotti und Zardo[436] einen der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie angehörigen Bacillus nachweisen, der filtrierbare Toxine liefert und im Tierversuch einen ähnlichen Symptomenkomplex mit besonders schwerer Läsion der Leber (Tiberti[437]) bewirkt.

6. Pflanzen (Gemüse usw.), die in typhusbazillen-infiziertem Boden gewachsen sind, enthalten zwar im Innern (selbst nach Wurzelverletzung) keine Typhusbazillen, sehr wohl aber an der Außenfläche, und zwar so festhaftend, daß sie sich auch durch kräftiges Abspülen nicht entfernen lassen (Clauditz). Pyocyanus vermag dagegen selbst bei geringen Wurzelverletzungen ins Innere von Bohnenpflanzen einzudringen (Ellrodt[438]). Diese Beobachtungen sind nicht ohne Interesse für die Erklärung der Infektion durch rohe Gemüse, Salat usw.

V. Gebrauchsgegenstände, Wohnung usw. In der Wohnung ist, wie zu erwarten war, die Bakterienzahl am Fußboden am größten, an den Wänden mit der Höhe abnehmend gefunden worden (Stadel[439]), an ölgestrichenen Wänden haften viel weniger Bakterien als an getünchten. Über Nachweis von Tuberkelbazillen in bewohnten Räumen vgl. oben S. 42. Daß Tuberkelbazillen hier und da an Gegenständen nachgewiesen worden sind, die mit Speichel in häufige nahe Berührung kommen, so an Leihbibliotheksbüchern (besonders an den beim Umwenden häufig mit dem angefeuchteten Finger berührten unteren Ecken) von Mitulescu[440], sowie an Gesichtsmasken von Tirelli und Ferrari Lelli[441], darf nicht wundernehmen.

Bemerkenswert ist noch der Befund virulenter Tetanussporen in den Pappepfropfen käuflicher Schrotpatronen (Schmidt[442]); hieraus erklärt sich das relativ häufige Auftreten von Tetanus nach Verletzungen durch Naheschüsse (weil hierbei Stückchen der Pappe in die Wunde mithineingerissen werden können).

VI. Abfallstoffe, Kadaver. In den letzten Jahren mehren sich die Beobachtungen über relativ lange Lebensdauer pathogener Bakterien in Abfall-

stoffen, während man doch auf den ersten Blick hin eher annehmen sollte, daß dieselben sehr bald der lebhaften Konkurrenz der Saprophyten erliegen sollten. Cholera- und Typhusbazillen erhalten sich in Jauche und Abwässern bis zu mehreren Wochen lebensfähig und virulent (Belli[446], Wagner[443], Almquist[54b], Gaffky[441]); beim Typhusbacillus beobachteten Wagner und Masaco[177] sogar eine Steigerung der Virulenz. Die Wachstumskurve beider Bakterienarten zeigt sich bei Züchtung auf Düngerstoffen oft abweichend vom normalen Typus (Almquist). Miehe[445] weist darauf hin, daß in Mist (und Heu) durch Selbsterhitzung sehr häufig Bruttemperaturen geschaffen werden, die das Temperaturoptimum für Krankheitserreger darstellen, und betont die Möglichkeit, daß dieselben in diesem Milieu eine natürliche Wachstumsstätte außerhalb des Organismus finden könnten; der Beweis für bakterielle Erreger steht freilich aus, wenn auch pathogene Mukorineen und Aktinomyces gefunden werden konnten.

Besonders häufig ist in der letzten Zeit der Pestbacillus zum Gegenstand genaueren Studiums betreffs seiner Lebensfähigkeit in den Ausscheidungen und Kadavern an pestinfizierten Ratten gemacht worden, und begreiflicherweise knüpft sich an diese Fragen ein bedeutsames praktisches Interesse betreffs der Möglichkeit der Pestverbreitung auf indirektem Wege durch leblose Gegenstände (Waren usw.) und betreffs der Dauer der Infektionsgefahr. Verschiedene Untersuchungen (Maassen[417], Otto[448], Kister und Schumacher[449]) sind nur zu dem übereinstimmenden Resultat gelangt, daß die Lebensdauer der Pestbazillen in den Ausscheidungsprodukten der Ratten (Harn und Kot) sowie in den damit infizierten Waren (Getreide, Mais) nur eine sehr eng begrenzte (zwischen 1—4 Tagen) ist und daß diese Stoffe daher als Infektionsträger lange nicht so zu fürchten sind, wie die Rattenkadaver selbst, in denen der Nachweis virulenter Erreger bei Aufbwahrung bei 16—28° bis zu 30 Tagen, bei kühler Außentemperatur (5—12°) jedoch bis über 3 Monate gelingt! Auch auf dem in den indischen Eingeborenenhäusern allgemein üblichen Fußboden aus Kuhdung vermochte sich der Pestbacillus nicht länger als höchstens 24—48 Stunden infektiös zu erhalten (Advisory Committee for Plague Investigation in India[450]).

VII. Verbreitung von pathogenen Bakterien durch Tiere. Im Mittelpunkte des Interesses steht hier die neuerdings durch die Forschungen der soeben zitierten indischen Pestkommission über allen Zweifel sicher festgestellte Übertragbarkeit der Pest durch Flöhe und zwar durch eine ganz bestimmte Flohart, den Pulex cheopis (Rothschild), der in Indien und Australien geradezu die dominierende Art des Rattenflohes darstellt, auch im südlichen Europa und auf Schiffsratten sehr häufig vorkommt und endlich leicht auf andere Versuchstiere (Meerschweinchen und Affen), sowie auf den Menschen übergeht, um bei ihnen Blut zu saugen. Neuerdings hat die indische Pestkommission auch einige Male mit menschlichen Flöhen (Pulex irritans) positive Resultate gehabt, — während die Versuche mit Katzenflöhen bisher stets negativ ausfielen.

Die Tatsache der Übertragbarkeit der Pest durch Flöhe ist deshalb von hohem allgemein-biologischem Interesse, weil hier das erste und bisher einzige*) wohl beglaubigte Beispiel für die Übertragbarkeit von

*) Die früher von einigen Autoren vertretene Annahme, daß auch der Erreger des Maltafiebers durch Mücken übertragen werde, ist nicht mehr haltbar, nachdem durch die sorgfältigen quantitativen Untersuchungen von Shaw[420] festgestellt ist, daß der Melitensis im Blute der an Maltafieber Erkrankten in verhältnismäßig so geringer Zahl vorkommt, daß in der kleinen Blutmenge, die ein Mückenmagen zu fassen vermag, jedenfalls nur äußerst selten ein Keim enthalten sein könnte.

echten Bakterien durch blutsaugende Insekten vorliegt. Auch muß sogleich bemerkt werden, daß die Verhältnisse der Übertragung des Virus hier vollständig verschieden sind von denjenigen, die bei der Übertragung pathogener Protozoen durch stechende Insekten vorliegen. Bei aller äußerlichen Ähnlichkeit ist doch ein zweifacher fundamentaler Unterschied zu konstatieren; erstens machen die Pestbazillen bei ihrem Aufenthalt im Körper des Flohes keinen morphologischen Entwicklungszyklus (exogene Reifung) durch, wie das bei den pathogenen Protozoen (Malaria in der Mücke, Trypanosomen in der Glossina, Pirosomen in der Zecke usw.) die allgemeine Regel ist; die Pestbazillen vermögen sich zwar im Flohmagen zu vermehren und sind oft bis zum 12., ja zuweilen sogar bis zum 20. Tage im Magendarmtrakt und in den Faeces des Flohes nachweisbar, aber sie verlassen den Flohkörper qualitativ in derselben Gestalt und Infektionstüchtigkeit, wie sie in denselben hineingelangt waren; ja sie dringen — wiederum im Gegensatze zu den pathogenen Protozoen — überhaupt nicht in die Organe und vor allem nicht in die Speicheldrüsen und Stechwerkzeuge des Flohes ein. Daraus ergibt sich sogleich der zweite bedeutsame Unterschied zwischen der Übertragung von Bakterien und Protozoen durch stechende Insekten; während bei den Protozoen die Übertragung durch den Stich selbst — seitens der infizierten Speicheldrüsen des Insekts — erfolgt, so erweist sich die Pestinfektion durch Flöhe als ein hiervon total verschiedener Vorgang, indem hier die Stichwunde erst nachträglich durch die pestbazillenhaltige Faeces des Flohes infiziert wird (ZIROLIA[445]). Aus dieser Gegenüberstellung beider Vorgänge ist ohne weiteres ersichtlich, daß, während die Rolle der Insekten für die Übertragung der pathogenen Protozoen eine absolut notwendige und unersetzbare ist, hier bei der Übertragung der Pestbazillen nur eine reine mechanische Vermittlung vorliegt, die im Prinzip ebenso leicht durch ein anderes Vehikel der Ansteckung ersetzt werden könnte. Ob allerdings tatsächlich noch andere Infektionsmodi vorhanden sind, muß der Versuch und die epidemiologische Beobachtung lehren.

Auf Grund letzterer kam schon ASHBURTON THOMPSON[451] zu der Erkenntnis der ätiologischen Bedeutung der Flöhe für die Vermittelung der Infektion in den australischen Pestepidemien. Die experimentellen Beweise für die Übertragbarkeit der Pest durch Flöhe sind die folgenden: 1. In Bestätigung der früheren positiven Befunde von GAUTHIER und RAYBAUD[452] ließ sich nachweisen, daß die Pest von einer Ratte auf die andere übertragen werden kann unter Verhältnissen (benachbarte aber vollständig durch Drahtgaze getrennte Käfige), wo sowohl direkter wie indirekter Kontakt des einen Versuchstieres mit dem anderen oder mit dessen Ausscheidungen ausgeschlossen ist, wo aber Flöhe durch die trennenden Gitter von der einen Ratte zur andern passieren können; andererseits bleibt die Infektion sicher aus, in Abwesenheit von Flöhen oder bei Verhinderung ihrer Passage durch feinste Drahtgitter. — 2. Das Studium von Stall-Pestepizootien unter Meerschweinchen hat gezeigt, daß solche selbst bei engem Zusammenleben von gesunden mit pestinfizierten Tieren im gleichen Stall (wobei natürlich dauernder Kontakt mit den infizierten Ausscheidungen statthat) nur dann entstehen, wenn Ratten-Flöhe zugegen sind, und um so schneller um sich greifen, je mehr Flöhe vorhanden sind, während bei völligem Ausschluß von Flöhen keine Verbreitung der Infektion stattfindet. — 3. Rattenflöhe, die von pestinfizierten Rattenkadavern aufgelesen sind, vermögen die Pest im Laboratoriumsversuch

auf gesunde Tiere zu übertragen. — 4. Meerschweinchen, die man in pestinfizierten Häusern einige Tage frei herumlaufen gelassen, akquirieren zahlreiche Rattenflöhe und häufig auch die Pest, während solche, die an den gleichen Orten, jedoch durch feine Gaze wohlgeschützt gegen Flöhe ausgesetzt waren, von Flöhen und Pest in gleicher Weise verschont bleiben. — Von besonderer Bedeutung für die menschliche Pathologie ist es, daß Übertragung mittelst Rattenflöhen auf Affen in der gleichen Weise gelang, sowie die Tatsache daß der Pulex cheopis auch auf den Menschen übergeht und daselbst Blut saugt. Hiermit ist auch der Einwand abgetan, den Galli-Valerio[453] seinerzeit gegen die Versuche von Gauthier und Raybaud erhoben hatte, und der sich darauf berief, daß die im nördlichen Europa vorkommenden Rattenflöhe [Ceratophyllus fasciatus und Typhlopsylla musculi) den Menschen nicht stechen; wie oben erwähnt, ist der in Indien, Australien usw. heimische Pestfloh eben einer ganz anderen Art zugehörig, auf die sich die in Europa an anderen Arten gewonnenen Beobachtungen keineswegs übertragen lassen; so sind wohl auch die negativen Ergebnisse zu erklären, zu denen Kister und Schumacher[449] bei ihren Versuchen mit Flöhen in Hamburg — (Flohart nicht angegeben?) — gelangten. (Historisches über die Beziehungen von Ratten und Flöhen zur Pest, sowie über die Systematik der Rattenflöhe vgl. bei Tiraboschi[454].)

Hiernach ist die Tatsache, daß Flöhe die Pest von Ratte zu Ratte, sowie von der Ratte zum Menschen übertragen können, wohl nicht mehr in Zweifel zu ziehen; eine andere Frage ist es jedoch, ob dieser Infektionsmodus der einzige oder wichtigste ist, oder ob nicht daneben noch andere gleich bedeutsame Übertragungswege offen stehen. Das zitierte indische Pestkomitee glaubt nach seinen Versuchen diese Frage im ersteren Sinne entscheiden zu müssen, während Verf. — sowohl betreffs der Deutung der vorliegenden indischen Versuche als auch nach seiner eigenen epidemiologischen Erfahrung in Ägypten — seiner abweichenden Ansicht Ausdruck geben zu müssen glaubt. Was zunächst die Verbreitung der Pest unter den Nagern anbelangt, so hat allerdings die indische Pestkommission überzeugend nachgewiesen, daß bei Meerschweinchen eine Pestepizootie nicht durch bloßen — wenn auch noch so innigen und andauernden — Kontakt, sondern nur durch Vermittlung von Flöhen entsteht. Leider haben die indischen Forscher ihre hochinteressanten Stallversuche (mit und ohne Mitwirkung von Flöhen) nur an Meerschweinchen und nicht auch an Ratten angestellt, und wir können vorderhand nur so viel sagen, daß die am Meerschweinchen gewonnenen Versuchsresultate keineswegs auf Ratten übertragbar sind, da hier ein neuer bedeutsamer Faktor für die direkte Übertragung von Tier zu Tier (ohne Mitwirkung der Flöhe) dadurch hinzutritt, daß die Ratten ihre toten Stammesgenossen anfressen, was Meerschweinchen natürlich nicht tun; und daß auf diesem Wege die Ratten die Pest akquirieren, das ist durch zahlreiche Versuche früherer Forscher und schließlich durch die neuesten indischen Versuche selbst erhärtet. Nun berufen sich die indischen Forscher allerdings darauf, daß in zwei wesentlichen Punkten Verschiedenheiten des pathologischen Befundes zwischen der durch Fütterung erzielten und der (in Bombay) natürlich vorkommenden Pestinfektion existieren: die unter natürlichen Verhältnissen infizierten Ratten (in Bombay) zeigen intestinale Läsionen und insbesondere nie mesenteriale Bubonen, während bei der künstlichen Infektion durch Fütterung stets Läsionen der Darmwand und in etwa

zwei Dritteln der Fälle mesenteriale Bubonen vorliegen. Diese Tatsachen zwingen aber keineswegs zu dem Schlusse, daß die natürliche Pestinfektion (wie die indischen Forscher folgern zu müssen glauben) nicht per os entstanden sein könne; die genannten Verschiedenheiten des pathologischen Befundes sind vielmehr auch dadurch erklärbar, daß bei der natürlichen Infektion wegen der in der Regel geringeren Menge des aufgenommenen infektiösen Materials die intestinalen Symptome mehr zurücktreten; auch hatten KISTER und SCHUMACHER in ihren Versuchen ähnliche Differenzen in der Lokalisation des Bubos beobachtet und dadurch erklärt, daß kleinste Verletzungen (durch Knochensplitter) eine Eintrittspforte in den Rachenorganen schaffen und dadurch zur Entstehung zervikaler Bubonen Anlaß geben können, während sonst die Infektion den intestinalen Weg einschlägt. Endlich spielen bei diesen Verschiedenheiten des pathologischen Befundes sicherlich auch die wechselnden Immunitätsverhältnisse der Ratten an stark durchseuchten Orten und anderwärts eine Rolle (wie aus den Versuchen der indischen Kommission betreffs der Differenzen in bezug auf Empfänglichkeit und das Vorkommen chronischer Pestformen zwischen den Ratten von Bombay und des Punjabs hervorgeht). Jedenfalls sind diese an verschiedenen Orten und bei verschiedenen Autoren wechselnden Details keineswegs geeignet, die Infektion per os für die natürliche Pestverbreitung unter den Ratten auszuschließen; es spricht vielmehr alle Wahrscheinlichkeit dafür, daß beide Infektionsmodi (per os und durch Flöhe) unter natürlichen Verhältnissen eine bedeutsame Rolle spielen. Wenn ferner die indischen Forscher gegen die Wirksamkeit der Fütterungsinfektion unter natürlichen Verhältnissen die von ihnen ermittelte Tatsache ins Feld führen, daß die ausgeschiedenen Pestbazillen auf dem Fußboden (vgl. oben S. 50) nur 1—2 Tage lebensfähig bleiben, so ist dagegen zu erwidern, erstens daß neuerdings KLEIN[456] die Pestbazillen, im Innern kleiner Klümpchen vor Vertrocknung geschützt, im Boden 6—8 Wochen lebensfähig und virulent nachweisen konnte, — zweitens daß dieselben sich in den Rattenkadavern selbst (vgl. oben S. 50) 1—3 Monate zu halten vermögen.

So viel über die Verhältnisse betreffs der Verbreitung der Pest unter den Ratten; was die Übertragung des Virus von der Ratte auf den Menschen betrifft, so ist nach den Versuchen der indischen Forscher an der Möglichkeit einer Übertragung durch Flöhe nicht zu zweifeln und für manche Fälle erscheint diese Erklärung auch aus epidemiologischen Gründen am meisten plausibel. Doch auch hier möchte Verf. vor einer Überschätzung dieses Infektionsmodus warnen; daß die Gefahr der Übertragung der Pest durch Flöhe auf den Menschen nicht allzu groß sein kann, das scheint sogar aus gewissen Aussagen des neuesten indischen Pestberichtes direkt hervorzugehen; wenn wir z. B. lesen (Journ. of hyg. Vol. VII., Nr. 3, 474f.), daß die Leute, welche die infizierten Meerschweinchenställe (mit bloßen Beinen!) betraten sowie diejenigen welche die schlimmst infizierten Pesthäuser besuchten, öfters an einem einzigen Tage über 50 Flöhe (Pulex cheopis) aus den infizierten Räumen, an ihren Beinen mibrachten und daß doch keiner dieser Männer an Pest erkrankte, so muß das doch stutzig machen und die Gefahr einer Pesterkrankung durch Flöhe nicht allzu groß erscheinen lassen; es ist ja richtig, daß alle diese Leute nach HAFFKINES System immunisiert waren, aber wir wissen doch, daß hierdurch nur ein sehr relativer Schutz verliehen wird, jedenfalls nicht ausreichend, um dieses

auffallende Verschontbleiben zu erklären. Ähnliche Verhältnisse konnte Verf. in Alexandrien konstatieren, wo unter den nach Hunderten zählenden Desinfektionsarbeitern, welche — ohne nach Haffkine immunisiert zu sein — monatelang in den pestinfizierten Häusern und Stadtteilen arbeiten, Pestfälle nur sehr selten vorkommen (höchstens 1—2 Fälle pro Jahr!). Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß der Übergang des Pestbacillus von der Ratte auf den Menschen glücklicherweise keineswegs so leicht und so häufig erfolgt, wie es der Fall sein müßte, wenn die Infektion durch Flöhe die Regel bildete. Die Infektion des Menschen erfolgt wahrscheinlich oft durch direkte Berührung von Rattenkadavern oder des infizierten Fußbodens; in diesem Sinne spricht z. B. die Tatsache, daß bei kleinen Kindern (die auf dem Boden umherkriechen und die Finger in den Mund stecken!) Zarvikalbubonen, entstanden durch Infektion von der Mundhöhle aus, besonders häufig sind. Also, auch für die Übertragung des Pestbacillus von der Ratte auf den Menschen kommen wir zu dem Schluß, daß die Übertragung durch Flöhe tatsächlich vorkommt, aber keineswegs den einzigen Infektionsweg darstellt, sondern daß direkter oder indirekter Kontakt mit Rattenkadavern und dem infizierten Fußboden sicher ebenfalls eine bedeutsame Rolle spielt. Was endlich die Infektion von Mensch zu Mensch anbelangt, so ist es sattsam bekannt, daß hier die direkte Ansteckung durch Lungenpest eine so überwiegende Rolle spielt, daß ihr gegenüber alle anderen Übertragungsmöglichkeiten in der Praxis vollständig zurücktreten. — Es bleibt noch die Frage, ob die Rolle der Flöhe in der Übertragung der Pest, — die wir ja als tatsächlich, wenn auch nicht als einzigen, ja vielleicht nicht einmal als häufigsten Infektionsmodus erkannt haben — nicht etwa mit der jahreszeitlichen Periodizität der Pestepidemien in ursächlichen Zusammenhang zu bringen ist. In der Tat konnten die indischen Forscher bei ihrem Studium künstlich erzeugter Stallepidemien von Pest unter Meerschweinchen (vgl. oben) feststellen, daß diese Stallepizootien in denjenigen Monaten, in denen in Bombay die Pest epidemisch auftritt, viel rapider verlaufen, als in der pestfreien Jahreszeit und daß die Zahl der auf den Versuchstieren gefundenen Flöhe in der Pestsaison viel größer ist als in den pestfreien Monaten. Es wäre möglich, daß dieses Moment für die Erklärung der Periodizität der Pestepidemien (der übrigens ein paralleles periodisches Verhalten der Rattenepizootie entspricht [Ashburton Thompson]) heranzuziehen ist, z. B. in der Weise, daß die Vermehrung der Flöhe in bestimmten Jahreszeiten besonders intensiv vor sich geht und dadurch die Zahl der aktiven Infektionsüberträger und damit die Chancen der Infektion wachsen. Doch dürfte dieses Moment für sich allein kaum imstande sein, die merkwürdigen Erscheinungen des peridischen Kommens und Gehens der Pestepidemien, insbesondere die oft viele Monate dauernden pestfreien Perioden zu erklären. Auf die Frage, wo denn die Pestbazillen in diesen langen Latenzperioden lebensfähig bleiben, ist es kaum möglich anders zu antworten, als durch Annahme eines latenten Aufenthaltes derselben in chronischen Fällen von Rattenpest; Verf.[457] hat auf dieser Basis und mit Zuhilfenahme der (für Alexandrien festgestellten) Tatsache eines ausgeprägten jahreszeitlichen Maximums in der Vermehrung der Ratten in den Frühlingsmonaten eine Erklärung für die Periodizität der Pestepidemien geliefert. Seitdem ist diese Anschauung in zwei wesentlichen Punkten durch neue Tatsachen gestützt worden. Erstens liefert die von Kister und

Schumacher gemachte Beobachtung, daß bei Reihenfütterungen von Ratte zu Ratte ohne Zwischenschaltung künstlicher Kultur — in Nachahmung der natürlichen Verhältnisse der Infektion per os — die Reihe stets sehr bald (beim dritten oder vierten Mal) abreißt und die überlebenden refraktär gebliebenen Ratten eine deutliche Immunität gegen erneute Pestinfektion (auch subkutan) zeigen; diese Beobachtung erklärt in plausibler Weise das zeitweise Aufhören der Epidemie. Andererseits ist gerade durch die neuesten Forschungen der indischen Autoren der Beweis erbracht worden, daß an gewissen Orten chronisch-pestinfizierte Ratten durchaus nicht so selten zu finden sind, wie das bisher angenommen wurde und daß diese chronischen Fälle ganz vorwiegend in der pestfreien Jahreszeit vorkommen: damit ist eine weitere wichtige Forderung der Theorie des Verfassers erfüllt. Was endlich den Wiederausbruch der Epidemie im nächsten Jahre anbelangt, so hat Verf. für Ägypten nachgewiesen, daß derselbe mit dem Maximum der Rattenvermehrung zusammenfällt, wobei die zahlreichen jungen Ratten, wahrscheinlich infolge der besonders hohen Empfänglichkeit junger Tiere für intestinale Infektion, sich an den alten chronischen Fällen anstecken. Also, auch die Periodizität der Pestepidemien läßt sich einfach vermittelst der Fütterungs-Infektion erklären, ohne damit sagen zu wollen, daß die Flöhe dabei kar keine Rolle spielten.

Alles in allem muß man wohl zu dem Ergebnis kommen, daß die Übertragung der Pest durch Flöhe weder für die Infektion unter den Ratten, noch für die Ansteckung des Menschen von der Ratte, noch für die Periodizität der Pestepidemien als einziger ausschlaggebender Faktor gelten kann; es ist nachgewiesen, daß Übertragung durch Flöhe stattfinden kann, aber neben diesem neu erkannten Infektionswege sind die anderen Wege der Übertragung (per os bei den Ratten. und ferner Kontakt des Menschen mit Rattenkadavern oder ihren Ausscheidungen) nicht gering einzuschätzen; wahrscheinlich spielt unter verschiedenen Umständen bald der eine bald der andere Faktor die ausschlaggebende Rolle, und so sind vielleicht manche Verschiedenheiten von Pestepidemien in verschiedenen Ländern zu verstehen.

Auch andere Insekten mögen gelegentlich für die Übertragung der Pest im Sinne einer mechanischen Verschleppung in Betracht kommen; Hunter[458] fand, daß Fliegen, Wanzen und Schaben öfters Pestbazillen beherbergen und transportieren können; M. Herzog[459] konnte dieselben in einem Falle auch aus Kopfläusen züchten.

Von anderen Fällen, in denen Tiere eine Rolle für die Übertragung von Infektionskrankheiten spielen, sei hier nochmals auf die Bedeutung der Ziegen für die Verbreitung des Maltafiebers hingewiesen (vgl. oben S. 48 und Ergänzungsbd. I, Heft 2); vgl. ebenda beim Kapitel Typhus über die Rolle der Fliegen und wahrscheinlich auch der Ratten für die Verbreitung infektiösen Materials. Von prinzipiellem Interesse ist endlich noch die Bedeutung der Eingeweidewürmer für den Durchtritt pathogener Keime durch die Darmwand, vermittelst der seitens der Würmer gesetzten Schleimhautverletzungen, wie sie für den Abdominaltyphus (vgl. das betreffende Kapitel im I. Ergänzungsbd.) und ganz neuerdings auch für die Appendizitis sehr wahrscheinlich gemacht ist (Weinberg[460]).

Literatur.

[1] Pröscher, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt. Orig., 1906, Bd. 40, Nr. 3, S. 337. — [1a] v. Esmarch, Ebd., Orig., 1902, Bd. 32, Nr. 8 u. 9. — [2] A. Köhler, Ztschr. f. wiss. Mikroskopie u. f. mikr. Technik, 1904, Bd. 21, S. 129. — [3] H. Siedentopf und R. Zsigmondy, Ann. d. Physik, [43], 1903, Bd. 10. — H. Siedentopf, Journ. Royal Microscop. Soc., 1903. — Ders. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 32. — Vgl. auch Druckschriften von Carl Zeiss, Jena, M. 163 u. M. 164. — [3a] Troester, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1905, Bd. 14, S. 511. — [4] Raehlmann, a) Münch. med. Woch., 1903, Nr. 48. — b) Ebd., 1904, Nr. 2. — c) Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 13. — [5] M. Otto und R. O. Neumann, Ztsch. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 51, Nr. 3, S. 408 ff. — [6] A. Celli und D. de Blasi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt. Orig., 1906, Bd. 41, Nr. 8, S. 805. — [7] Gaidukov, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 20/21. — [8] Siebert, Beitr. z. exper. Ther., 1905, Nr. 10. — [9] Schaudinn, Arch. f. Protistenk., 1903, Bd. 1, Nr. 2; Bd. 2, S. 421. — [10] Bütschli, ebd., 1903, Bd. 1, Nr. 1. — [11] Zettnow, Festschr. z. 60. Geburtstage von R. Koch, Jena (G. Fischer), 1903, S. 383. — [12] Certes, a) zit. nach Zettnow [11]. — b) C. r. acad. d. sciences, Paris, 1901, t. 131, p. 75. — [13] Ruzicka, a) Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 46, S. 337. — b) Ebd., 1904, Bd. 51, Nr. 3. — [14] R. Hertwig, Arch. f. Protistenk., 1903, Bd. 1. — [15] Swellengrebel, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 20—23. — [16] Perrin, Arch. f. Protistenk., 1906, Bd. 7. — [17] Vejdovsky, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1904, Bd. 11, Nr. 16/18. — [18] Mencl, ebd., Bd. 12, S. 559. — [19] Rayman und Kruis, ref. ebd. II. Abt., 1904, Bd. 12, S. 469, Bd. 13, S. 645. — [20] M. Ficker, a) Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 46, S. 194. — b) Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 22. — [21] Krompecher, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30, Nr. 10. — [22] Gauss, ebd., 1902, Bd. 31, Nr. 3. — [23] Schumburg, ebd., Nr. 14. — [24] Kurth, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, S. 409. — [25] Ernst, Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturf. u. Ärzte, Hamburg, 1901, II, 2, 562 (Leipzig, Vogel). — [26] Ottolenghi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 35, S. 546. — [27] A. Meyer, a) Flora, 1899, Bd. 86, S. 428 (ref. Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1900, Bd. 6, Nr. 10). — b) Bot. Ztg., 1904, Bd. 62, S. 113. — c) Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 34, Nr. 6. — d) Ebd., Bd. 30, S. 49. — [28] Grimme, a) Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1902, Bd. 32, Nr. 1—5. — b) Ebd., 1904, Bd. 36, S. 952. — [29] Dietrich und Liebermeister, ebd., 1902, Bd. 32, S. 858, und Dietrich, Fußnote zu S. 856 von Baumgartens Jahresber., 1903. — [30] Neide, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1904, Bd. 12, Nr. 1—3. — [31] Preisz, ebd., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 35. — [32] Burchard, Arb. a. d. bakteriol. Institut zu Karlsruhe, Bd. 2, Nr. 1. — [33] Caspari, Arch. f. Hyg., Bd. 42, S. 71. — [34] Boni, Rif. med., vol. XI, No. 31. — [35] Mc Fadyean, Journ. of comparat. pathol. u. therap., 1903, March. — [36] Schäffer, Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene, 1904, Bd. 14, Nr. 6/7. — [37] L. Heim, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 10. — [38] v. Behring und Much, Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 1. — [39] Hinterberger, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904, Bd. 36, S. 480. — [40] Pansini, Ref. Baumgartens Jahresber., 1902, S. 549. — [41] di Grandi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 34, Nr. 2. — [42] Malvoz, Ann. Pasteur, 1902, t. XVI, S. 686. — [43] de Rossi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904, Bd. 36, S. 685, Bd. 37, S. 107 u. 433. — [44] M. Neisser und Shiga, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [45] Stephens, Lancet, 1905, No. 4218. — [46] Loeb, Journ. of exper. research, vol. 8, No. 2. — [47] Abbott und Goldesleave, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 35, S. 273. — [48] Lepeschkin, ebd., II. Abt., 1904, Bd. 13, Nr. 22—24. — [49] Vincent, Arch. de méd. exper., 1902, vol. XIV, S. 521. — [50] Maassen, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1904, Bd. 21, S. 385. — [51] Schultz, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 29, Nr. 5. — [52] Rosenfeld, ebd., Bd. 30, Nr. 17. — [53] Hammerl, ebd., Orig., 1906, Bd. 41, Nr. 6—9. — [54] Almquist, a) Ebd., Orig., 1904, Bd. 37, Nr. 1. — b) Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1906, Bd. 52, S. 189. — [55] Hinterberger und Reitmann, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904, Bd. 37, S. 169. — [56] Spengler, Wiener med. Woch., 1902, Nr. 14. — Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 49, S. 541. — [57] Lehmann und Fried, Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 46, S. 310. — Fried, Inaug.-Diss., Würzburg, 1902. — [58] Ljachowetzky, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1906, Bd. 38, Nr. 13/14. — [59] Carnot und Garnier, C. r. soc. biol., Paris, 1902, p. 748 u. 860. — [60] Tsiklinsky, Ann. Pasteur, 1903, XVII, p. 217. — [61] Bruini, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1906, Bd. 38, S. 177. — [62] Anitschkow, ebd., Orig., Bd. 41, Nr. 3/4. — [63] Cronquist, Monatshefte f. prakt. Dermat., 1903, Bd. 36. — [64] Herzfeld und Herrmann, Hyg. Rundsch., 1895, S. 642. — [65] Poda, ebd., 1905, S. 1025. — [66] Schwarz, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 38, Nr. 1. — [67] Fermi und Bassu, ebd., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 38 (Lit.). — [68] Matzuschita, Arch. f. Hyg., Bd. 43, Nr. 3/4. — [69] Bassu, Ref. Zentralbl f. Bakt., II. Abt., 1905, Bd. 15, S. 644. — [70] Zanfrognini, Ref. ebd. I. Abt., 1906, Bd. 37, Nr. 21/22. — [71] Bienstock, Ann. Pasteur, 1903. — [72] Oettingen, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — [73] Tarrozzi, Zentralbl. f. Bakt.,

I. Abt., Orig., 1905, Bd. 38, Nr. 5. — [74] Delbanco, Monatshefte f. prakt. Dermat., 1903, Bd. 37, S. 245. — [75] Weber, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1902, Bd. 19, Nr. 2. — [76] Bulloch und Macleod, Journ. of Hygiene, 1904, vol. IV, Nr. 1. — [77] Sciallero, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1905, Bd. 36, S. 565. — [78] Deycke und Reschad, a) Deutsche med. Woch., 1907, Nr. 3. — b) Ebd., 1905, Nr. 14/15. — [79] Aronson, Arch. f. Kinderheilk., 1902, Bd. 30, S. 23. — [80] Corega, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 34, Nr. 4. — [81] Tangl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 98, S. 475. — [82] Rubner, Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 48, S. 260. — Hyg. Rundsch., 1903, Nr. 17. — [83] Dieudonné, Hyg. Rundsch., 1902, Nr. 18. — [84] Pfaundler, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31, S. 113. — [85] Caporali und Rizzacara, Ref. Münch. med. Woch., 1904, S. 590. — [85a] Schreiber, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 41, S. 328. — [86] Gabirtschewsky, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1902, Bd. 32, Nr. 4. — [87] Lewandowsky, Arch. f. Hyg., 1904, Bd. 49, S. 47. — [88] Hirschbruch, Klin. Jahrb., 1904, XII. — [89] Hirschbruch und Schwer, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 34, S. 587, 1904, Bd. 36, S. 144. — [90] Zielleczky, ebd., 1902, Bd. 32, Nr. 10. — [91] Berghaus, Hyg. Rundsch., 1906, Nr. 11. — [92] A. Wolff, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, 1901, Bd. 3, Nr. 2. — [93] Cathcart und Hahn, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 44, S. 295. — [94] Maassen, Arb. a. d. kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 21. — [95] Gosio, Ztschr. f. Hyg., 1905, Bd. 51, Nr. 1. — Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1906, Bd. 41, Nr. 5 u. 6. — [96] Glogner, ebd., 1906, Bd. 40, Nr. 4. — [97] M. Herzog, Ztschr. f. Hyg., 1905, Bd. 49, S. 356. — [98] Harz, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 35, S. 153. — [99] Trommsdorf, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 29. — [100] Stadlinger und Poda, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 24. — [101] E. Kraft, Beitr. z. Biol. d. Bact. prodigios. u. z. d. chem. Verhalten seines Pigments, Diss., Würzburg, 1902. — [102] Zega, Chemiker-Ztg., 1903, Bd. 27, S. 811. — [103] Papenhausen, Über d. Bedingungen d. Farbstoffbildung b. d. Bakt., Diss., Basel, 1901. — [104] Samkow, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1903, Bd. 11, S. 305. — [105] Sullivan, Ref. ebd., 1905, Bd. 15, S. 242. — [106] Copeland und Boynton, Ref. ebd. — [107] Gaucher, ebd., 1904, Bd. 11, Nr. 24 u. 25. — [108] A. Böhme, ebd., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 1. — [109] Steensma, ebd., 1906, Bd. 41, Nr. 2. — [110] Hewlett, Transact. pathol. society London, vol. 52, p. 113, cit. bei 109. — [111] Scheurlen, In Festschr. f. v. Leyden, 1902, Bd. 2, S. 203, Berlin (Hirschwald). — [112] Omeliański, Zentr. f. Bakt., II. Abt., 1905, Bd. 14, S. 673. — [112a] Erdmann u. Winternitz, Münch. med. Woch., 1903, S. 982. — Winternitz, Ztschr. f. phys. Chem., Bd. 16. — [112b] Stadelmann, Ztschr. f. Biol., 1890, Bd. 26, S. 491. — [113] Adametz u. Chzaszcz, Ref. Zentr. f. Bakt., II. Abt., 1905, Bd. 14, S. 231. — [114] Molisch, Sitz.-Ber. d. kaiserl. Akad. d. Wiss., Wien, Math. naturw. Kl., 1904, Bd. 113, I. Abt., S. 513. — Anz. ders. Akad., 1905, Nr. 3. — Ref. Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1905, Bd. 14, S. 418 u. 528. — [115] Eijkman, a) Ebd., I. Abt., 1901, Bd. 29, Nr. 22. — b) Ebd., Orig., 1904, Bd. 37, Nr. 1. — [116] A. Loeb, ebd., Orig., 1902, Bd. 32, Nr. 6. — [117] Krause, ebd., Bd. 31, Nr. 14. — [118] Manrojanni, C. r. de la Soc. de Biol., Paris, 1903, t. 55. — [119] de Weele und Vandevelde, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bl. 39, Nr. 4. — [120] Malfitano und Strada, C. r. de la Soc. de Biol., Paris, 1905, Nr. 25. — [121] Treutlein, Münch. med. Woch., 1903, Nr. 35. — [122] Plenge, Ztschr. f. physiol. Chem., 1903, Bd. 49. — [123] Pépere, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1906, Bd. 38, Nr. 9 u. 10. — [124] Lubenau, ebd., I. Abt., Orig., 1906, Bd. 40, Nr. 4. — [125] Cl. Fermi, ebd., 1905, Bd. 40, Nr. 2. — [126] Sano, Beitr. z. Kenntnis d. Oxydasen, insbesondere bei Bakterien, Diss., Würzburg, 1902. — [127] Gessard, Ann. Pasteur, 1901, Nr. 11. — [128] Löwenstein, Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 50. — [129] Seligmann, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 50, 1906, Bd. 52. — [130] Conradi, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 2. — [131] Pfersdorff, Ztschr. f. Tiermed., 1904, Bd. 8, S. 79. — [132] Segin, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1904, Bd. 12, S. 397. — Ders., ebd., I. Abt., 1903, Bd. 34, S. 202. — [133] Cache, ebd., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 2. — [134] R. Kaufmann und W. Schlesinger, Zentralbl. f. inn. Med., 1904, Nr. 4. — [135] Sandberg, Ztschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 51, Nr. 1/2. — [136] Heichelheimer, ebd., Bd. 53, S. 447. — [137] Pane, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 3. — [138] van Loghem, ebd., 1904, Bd. 38, Nr. 4 (Lit.). — [139] T. Fischer, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 49, S. 329. — [140] Passini, ebd., Nr. 1. — [141] Pick und Joachim, Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 50. — [142] Ruata und Canera, Ann. d'Igien. speriment., 1901, vol. XI, No. 3. — [143] O. Rahn, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 14/16 und Nr. 20/21. — [144] Lehmann und Curchod, ebd., 1905, Bd. 14, Nr. 15/16. — [145] M. Neisser, Sitz.-Ber. d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., 1906, S. 98, Beil. z. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38. — [146] R. Müller, ebd., I. Abt., Orig., 1906, Bd. 41, Nr. 5/6. — [147] Saul, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 50. — Verh. d. physiol. Ges., Berlin, 7. Januar, 1903 (ref. Baumgartens Jahresber., 1903, S. 570). — Münch. med. Woch., 1905, Nr. 10. — [148] Axelrad, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44, S. 477. — [149] Jones, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1905, Bd. 14, S. 459, Bd. 15,

S. 243. — [150] Prejsz, ebd., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 35. — [151] Eisenberg, ebd., 1905, Bd. 40, Nr. 2. — [152] Zirolia, Riv. d'Igien., 1902, Nr. 14. — [153] Szikeley, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 44, S. 359. — [154] Cao, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1907, Bd. 37, Nr. 18 20. — [155] Gärtner, Festschrift z. 60. Geburtstag von R. Koch, Jena (G. Fischer), 1903, S. 661 ff. — [156] v. Esmarch, ebd., S. 239 ff. — [157] Matzuschita, Arch. f. Hyg., Bd. 43, Nr. 3 u. 4. — [158] Selter, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904, Bd. 37, S. 186. — [159] Eijkman, a) Ebd., 1903, Bd. 34. — b) Ebd., 1906, Bd. 41, Nr. 3 u. 4. — [160] Conradi und Kurpjuweit, Münch. med. Woch., 1905, Nr. 37. — [171] Manteufel. Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 11. — [162] A. Klein, Arch. f. Hyg., Bd. 45. — [163] Bertarelli, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 34, Nr. 4. — [164] P. Krause, Therapie d. Gegenwart, März 1904. — [165] W. Albert, Zentralbl. f. Gynäkol., 1901, S. 418. — [166] E. Fränkel, Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 1. — [167] Roos und Hinsberg, Münch. med. Woch., 1903, Nr. 28 u. 29. — [168] Ghon und Preyss, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1902, Bd. 32, S. 90. — [169] Luerssen, a) Inaug.-Diss., Königsberg, 1903. — b) Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904, Bd. 35, Nr. 4. — [170] M. Neisser, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 26 (Lit.). — [171] Altasoff, Ann. Pasteur, 1904, t. XVIII. — [172] R. Koch, a Deutsche med. Woch., 1904, S. 1705. — b) Ebd., 1901. — [173] Zupnik, a) Ztschr. f. Hyg., 1905, Bd. 49, Nr. 3. — b) Prager med. Woch., 1902, Nr. 30—34. — [174] M. Neisser, Orig.-Ber. über. d. Tagung d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., 1906, Beil. z. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38, S. 98. — [175] Laubenheimer. Inaug.-Diss., Gießen, 1903. — [176] Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 34, Nr. 8. — [177] Masaco, Ref. ebd., 1905, Bd. 36, S. 483. — [178] Petruschky, ebd., I. Abt., 1889, Bd. 6, Nr. 23; 1896, Bd. 19, Nr. 6/7; Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902. Bd. 40. — [179] Altschüler, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 20. — [180] Doebert, Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52, S. 70. — [181] Berghaus, a) Hyg. Rundsch., 1905, Nr. 15. — b) Ebd., Nr. 23 (Lit.). — [182] Trommsdorf, Münch. med. Woch., 1905, Nr. 35. — [183] Conradi, ebd., Nr. 38. — [184] Bojt, Einf. u. sich. Identifikation d. Typhusbac., Jena (G. Fischer), 1905. — [185] Terburgh, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 2. — [186] Besserer und Jaffé, Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 51. — [187] Löffler, Orig.-Ber. d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., 1906 (cf. Nr. 174), S. 101. — [188] Shiga, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902. Bd. 41. — [189] Lentz, ebd., 1903, Bd. 43. — [190] Kruse, Deutsche med. Woch., 1907, Nr. 8/9. — [191] Klein, Report Medical Officer Local Government Board., 1904, Nr. 32, p. 399. — [192] E. Gotschlich, a) Orig.-Ber. d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., 1906 (cf. Nr. 174), S. 100. — b) Ebd., S. 90. — [193] Shibayama, Zentr. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, Nr. 4, 1905. — [194] Pfersdorff, Ztschr., f. Tiermed., 1904, Bd. 8, S. 79. — [195] Scagliosi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig. 1904, Bd. 37, Nr. 5. — [196] Kolle und Wassermann, Klin. Jahrb., 1906, Bd. 15. — [197] Schick und Ersettig, Wiener klin. Woch., 1903, Bd. 16, Nr. 35. — [198] Arloing und Courmont, Bericht über d. Kongreß z. Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit, Berlin, 1899, S. 229. — [199] C. Fränkel, Hyg. Rundsch., 1900, Nr. 13. — [200] Ficker, Ztschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, 1901, Bd. 2, Nr. 4. — [201] Romberg, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 18 u. 19. — [302] Schattenfroh und Grassberger, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 50. — [203] Sandberg, Ztschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 51, Nr. 1 u. 2. — [204] Bertarelli, Arch. per le scienze med., 1903, vol. 27, I. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903. Bd. 34, S. 193. — [205] Luckhardt, Über Variabilität u. Bedingungen d. Farbstoffbildung bei Spaltpilzen, Freiburg i. Br., Diss., 1901. — [206] Hefferan, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1903, Bd. 11, Nr. 10—18. — Ebd., I. Abt., Orig., 1906, Bd. 41, Nr. 5. — [207] Kolle und E. Gotschlich, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 44. — Kolle, Klin. Jahrb., 1903, Bd. 11, S. 357. — [208] F. Gotschlich, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1906, Bd. 53, Nr. 2. — Retour du pèlerinage de l'année 1905, Alexandrie (Penasson). — Rapport sur les recherches bactériologiques pratiqués au campement quarant. de Tor, 1906, Alexandrie (Penasson). — Campement quarant. de Tor (campagne de 1907), Alexandrie, 1907 (Société des publications égyptiennes). — [219] Desgl. in M. A. Ruffer, a) Scientific reports by members of the medical staff Sanitary Maritime & Quarantain Council of Egypt, Alexandrie, 1906 (Soc. des publications égypt.). — b) Researches on the bacteriological diagnosis of cholera, ibid., 1907. — [220] Kolle und Meinicke, Klin. Jahrb., 1905, Bd. 15, Nr. 1—3. — [221] R. Kraus, Wiener klin. Woch., 1905, Nr. 39, 1906, Nr. 22. — Orig.-Ber. über d. Tagung d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., 1906, Beil. z. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt, Ref., Bd. 38, S. 84 ff. — R. Kraus und Pribram, ebd., Orig., Bd. 41, Nr. 1—2. — R. Kraus und Prantschoff, ebd., 1906, Nr. 3 u. 4. — [222] Markl, ebd., Orig., 1906, Bd. 42, S. 380. — [223] Brau und Denier, C. r. acad. d. scienc., Paris. 1906, mars. — [224] Mühlens und von Raven, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1906, Bd. 55, S. 113. — [225] Schumacher, ebd., 1906, Bd. 54, S. 101. — [226] Meinicke, Jaffé und Flemming, ebd., 1906, Bd. 52, S. 416. — [227] Ransom und Kitashima, Deutsche med. Woch., 1898, S. 295. — [228] Friedberger und Moreschi, Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 45. —

228a Perez, Ann. d'Igien. speriment., VII, S. 175. — 228b Simoncini, ibid., XIII, S. 184. — 229 Kisskalt, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45, Nr. 1. — 230 Giani, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 2. — 231 Bröse, Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 52. — 232 Gaffky, Gedenkschrift f. R. v. Leuthold, 1906, Bd. I, S. 221. — 233 Lenhartz, Die septischen Erkrankungen, in Nothnagels Spezieller Path. u. Therapie, Wien, 1903, Bd. III. — 234 Bruns, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 37. — 235 Brusaferro und 236 Gallier. Ref. Baumgartens Jahresber., 1901, S. 123. — 237 Sokoloff, Inaug.-Diss., Petersburg, 1902, ref. ebd., 1902, 30. — 238 Dolganoff und Sokoloff, Arch. f. Augenheilk., 1904, Bd. 47, S. 361. — 239 Risel, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 42, S. 381. — 240 Preysing, Otitis media der Säuglinge, 1904, Wiesbaden (Bergmann). — 241 Henrici, Ztschr. f. Ohrenheilk., 1904, Bd. 48, Erg. Heft. — 242 Moeller und Rappoport, Ztschr. f. Tuberk. u. Heilst., 1903, Bd. 1, S. 417. — 243 Ivens, Lancet, 1905, II, p. 817. — 244 Weleminsky, a) Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 37. — b) Ebd., 1905, Nr. 24 u. 31/32. — 245 Ravenel, Ref. Hyg. Rundsch., 1903, S. 878. — 246 de Haan, Virch. Arch., 1903, Bd. 174, S. 14. — 247 v. Behring, a) Berl. klin. Woch., 1904, 18. Jan. — b) Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 39. — 248 Jensen, Milchkunde u. Milchhyg., Stuttgart, 1903, S. 72. — 249 Volland, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 23, Nr. 1 u. 2. — 250 Bartel und Spieler, Wiener klin. Woch., 1905, Nr. 9. — 251 M. Wassermann, Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 48. — 252 Beckmann, Das Eindringen d. Tuberk. usw., 1904, Berlin (Karger). — 253 Beitzke, Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 31. — 254 Aufrecht, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1903, Bd. 75, S. 193. — 255 Goerdeler, Verh. d. deutsch. pathol. Ges., 1903, Bd. 5, S. 185. — 256 Ito, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 27, 1904, Nr. 2. — 257 Heilmeier, Die entzündete Gaumenmandel als Ausgangspunkt von Infektionen, Diss., München, 1903. — 258 Kleiminger, Über d. Bedeutung d. Tonsillen f. d. Zustandekommen d. sog. kryptogenet. Erkrankung, Diss., Rostock, 1905. — 259 Ossowski, Zentralbl. f. allg. Pathol., 1901, Bd. 12, S. 168. — 260 Partsch, Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 39. — 261 Findel, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1907, Bd. 57, S. 104. — 262 Gebhardt, Virch. Arch., Bd. 119. — 263 Preyss, Münch. med. Woch., 1891, Nr. 24/25. — 264 Schlossmann und Engel, Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 27. — 265 Bartel, a) Wiener klin. Woch., 1906, Nr. 7/8. — b) Ebd., 1904, S. 414, 1905, Nr. 7. — 266 Abrikossoff, Virch. Arch., 1904, Bd. 178, S. 173. — 267 Lubarsch, Fortschr. d. Med., 1904, Nr. 16/17. — 268 Plate, Über d. Resorptionsinfektion mit Tuberkelbazillen vom Magendarmkanal aus, Inaug.-Diss., Bern, 1905. — 269 Ficker, a) Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52, S. 179. — b) Ebd., 1905, Bd. 54, Nr. 4, 1906, Bd. 57, S. 56. — 270 Disse, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 4. — 271 Uffenheimer, Münch. med. Woch., 1905, Nr. 32. — Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 55, Nr. 1 u. 2. — 272 Arlring, C. r. soc. biol., Paris, 1903, vol. 55, p. 480. — 273 Ravenel, Journ. of medic. research., 1903, vol. 10, No. 3. — 274 Nebelthau, Münch. med. Woch., 1903, 1246 u. 1300. — 275 Bisanti und Panisset, Sem. méd., 1905, t. 25, p. 56. — 276 Cornet, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 11. — 277 Flügge, Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 5 u. 8. — 278 Klimenko, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 48, Nr. 1 (Lit.). — 279 Rogozinsky, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1904, Bd. 34, S. 323. — Bull. de l'Inst. Pasteur, vol. 2, p. 102. — 280 Ford, zit. bei Freudenreich, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1904, Bd. 13, Nr. 9—11. — 281 Selter, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1906, Bd. 54. — 282 Bonome, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1906, Bd. 38, Nr. 4 u. 5. — 283 Meyerhof, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Jahrg. 43, 1905. — Ann. d'oculist., Nov. 1906. — 284 E. Neisser, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 40. — 285 Ustvedt, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1906, Bd. 54, Nr. 2. — 286 v. Lingelsheim, Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 26—31. — 287 Cler und Ferrazzi, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1905, Bd. 36, Nr. 14—17. — 288 Liefmann und Nieter, a) Münch. med. Woch., 1906, Nr. 43. — b) Ebd., Nr. 33. — 289 Vincent, Ann. Pasteur, 1904, XII. — 290 Tarozzi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1906, Bd. 40, Nr. 2—4. — 291 Soprana, ebd., Bd. 41, Nr. 6. — 292 Herzberg, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 1. — 293 Park und Williams, Hiss, L. Buerger, Journ. exper. med., 1905, VII, Nr. 5. — 294 Hasslauer, a) Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 37, Nr. 1—6 (Lit.). — b) Ebd., 1903, Bd. 33, S. 47. — 295 Toerne, ebd., 1903, Bd. 33, S. 250. — 296 Klemperer, ebd., 1906, Bd. 38, Nr. 15/16. — 297 Felix, Wiener med. Woch., 1903, S. 645. — 298 Brandt, Über d. Bakteriengehalt d. Lidrandes u. Bindehautsackes usw., Diss., Würzburg, 1903. — 299 Tizzoni und Panichi, Ref. Bull. de l'Inst. Pasteur, 1905, Nr. 10. — 300 Asakura, Zentralbl. f. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, 1903, Bd. 14, S. 127. — 301 H. Pfeiffer, Arch. f. Dermat. u. Syphil., 1904, Bd. 69, Nr. 3. — 302 Pietrzikorski, Ztschr. f. Heilk., 1903, Nr. 9. — 303 Döderlein, Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 49. — 304 Jeanin, Etiol. et path. des infections, puerp. putrides, Thèse, Paris, 1902. — 305 Hellendahl, Hegars Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 10, Nr. 1. — 306 Foulerton und Bonney, Lancet, 1905. — 307 Little-Zentralbl. f. Gynäk., 1905, Nr. 7. — 308 Bohne, Beitr. z. Bakt. d. Scheide nicht untersuchter Schwangerer, Diss., Berlin, 1902. — 309 Stolz, Verh. d. Gesellsch. deutscher

Naturf. u. Ärzte, Karlsbad, 1902. — [310] Schenk und Scheib, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 48. — Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 56, Nr. 3. — [311] Walthard und Reber, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 54, Nr. 2. — [312] Nasvig, Arch. f. Gynäk., Bd. 76, Nr. 3. — [313] Wladimiroff, Ztschr. f. Hyg., 1904, Bd. 46, S. 270. — [314] Denzler, Die Bakterienflora d. gesunden Genitalkanals d. Rindes usw., Diss., Zürich, 1904. — [315] Leo, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 48. — [316] Strasburger, ebd., 1903, Nr. 52. — [317] H. Tissier, Ann. Pasteur, 1905, t. XIX, p. 109. — [318] Mereshkowsky, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1905, Bd. 39 u. 40. — [319] Ankersmit, ebd. — [320] Kohlbrugge, ebd., 1901, Bd. 29, S. 571, Bd. 30, Nr. 1/2 (Lit.). — [321] Klein, Ztschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 48, S. 163. — [322] Heinick, Berl. tierärztl. Woch., 1903, Nr. 9. — [323] Landsberger, Über d. Bakteriengehalt d. Darmkanals usw., Diss., Königsberg, 1903. — [324] Ballner, Ztschr. f. Biol., 1904, Bd. 45, S. 380. — [325] Jundell, Arch. f. klin. Chirurgie, 1904, Bd. 73. — [326] Rolly, Verh. d. 77. Naturforschervers. Meran, 1905, ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 37, Nr. 18—20. — [327] Metschnikoff, Bull. de l'Inst. Pasteur, 1903. — [328] Lohrisch, Münch. med. Woch., 1904, S. 323. — [329] Schmidt und Strasburger, Die Faeces des Menschen im normalen u. kranken Zustande, 1903, Berlin (Hirschwald). — [330] Moro, Jahrb. f. Kinderheilk., III. Folge, Bd. 11, Nr. 5 u. 6. — [331] Tissier, Ann. Pasteur, 1905, XIX. — [332] Weiss, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904. Bd. 36. — [333] F. Lehmann, Über d. gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse von der Bakteriologie des Faeces beim Kinde usw., Diss., München, 1903, ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, Nr. 21—23. — [334] Wrzosek, Virch. Arch., 1904, Bd. 178, S. 82. — [335] Gilbert und Lippmann, C. r. soc. biol., Paris, 1904, Nr. 4 u. 8. — [336] Fiorani, Rif. med., 1904, Nr. 10. — [337] Lippmann, Le microbisme biliaire normal et path., Thèse, Paris, 1904. — [338] Legrand und Axisa, Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 49. — [339] Dudgeon und Sargent, Lancet, 1905. — [340] Ghon, Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 10. — [341] Brunner, Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 67, Nr. 4. — Beitr. z. klin. Chirurgie, 1903, Bd. 40, I. — [342] Helmberger und Martina, Deutsche Ztschr. f. Chirurgie, 1904, Nr. 5 u. 6. — [343] del Conti und [344] Rindone, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 38, S. 29. — [345] Copaldi, Ref. Baumgartens Jahresber., 1903, S. 947. — [346] Schaarwächter, Über bakt. Darmauswanderung unter d. Einfluß von Curarin, Diss., Heidelberg, 1903. — [347] Rodella, Rif. med., 1903, No. 46. — [348] Clairmont und Ranzi, Arch. f. klin. Chirurgie, 1904, Bd. 73, S. 696. — [349] v. Brunn, Beitr. z. klin. Chirurgie, 1904, Bd. 42, Nr. 1. — [350] Lauenstein, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 14. — [351] Sahli und Helferich, Verh. d. 13. Kongreß f. inn. Med., München, 1905. — [352] Koelzer, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 44, S. 216. — [353] Klingmüller, Lepra. — [354] Carini, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1904, Bd. 37, Nr. 2. — [355] Nötzel, Wiener klin. Woch., 1903, S. 1036. — [356] Bonome, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 38, Nr. 4 u. 5. — [357] Cagnetto und Tessaro, Zieglers Beitr., 1904, Bd. 35, Nr. 3. — [358] F. Kornfeld, Wiener med. Presse, 1904, Nr. 21—24. — [359] Mellin, Jahrb. f. Kinderheilk., 1903, Bd. 58, S. 40. — [360] Cnopf, Münch. med. Woch., 1903, S. 1723. — [361] Escherich, Ref. ebd., 1904, S. 502. — [362] Flügge, a) Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 5. — b) Orig.-Ber. d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., S. 48, 1906, Beil. z. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38. — [363] F. Gotschlich, Die Verteilung der Tuberkelbazillen im Staub von Räumen mit starkem Menschenverkehr, Inaug.-Diss., Breslau, 1903. — [364] Wagner, Ref. Baumgartens Jahresber., 1903, S. 442. — [365] Kirstein, Ztschr. f. Hyg., 1905, Bd. 50, S. 186. — [366] Stölting, Ein Beitrag zur Lebensfähigkeit der mit kleinsten Tröpfchen versprühten Bakt., Inaug.-Diss., Göttingen, 1904. — [367] F. C. Wood, Journ. of exper. med., 1905, Nr. 7, vol. VII. — [368] Gordon, Report of the Medical Officer Local Gov. Board, 1904, vol. 32, S. 421. — [369] Saugman, Ztschr. f. Tuberk. u. Heilstättenwesen, 1904, Bd. 6. — [370] Bongert, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 34 u. 35. — [371] Rullmann, a) Ebd., 1901, Bd. 30, S. 321. — b) Ebd., 1905, Bd. 38, Nr. 9. — [372] Clauditz, Hyg. Rundsch., 1904, Nr. 18. — [373] Emmerich und Gemünd, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 25 u. 26. — [374] Paladino-Blandini, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1905, Bd. 36, Nr. 1—3. — [375] Stregulina, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 51, S. 18. — [376] Emmerich und Pinto, Arch. f. Hyg., 1887, Bd. 9. — [377] Karlinski, ebd. — [378] Jordan, Russel und Zeit, Journ. of infect. diseases, 1904, vol. I, No. 4. — [379] Konrédi, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1905, Bd. 36, Nr. 2. — [380] Zirolia, in M. A. Ruffer, Scientific reports etc., vgl. No. 219. — [381] Savage, Journ. of hygiene, 1905, vol. V, S. 146. — [382] Emmerich, Ztschr. f. Unters. der Nahrungs- u. Genußmittel, 1904, Bd. 8, Nr. 1. — [383] Huntemüller, Arch. f. Hyg., Bd. 54, Nr. 2. — [384] Fehrs, Hyg. Rundsch., 1906, Nr. 3. — [385] Busch, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 4—6. — [386] Weleminsky, ebd., I. Abt., Orig., 1906, Bd. 42, Nr. 3 u. 4. — [387] Debauve und Imbeaux, Assainissement des villes. Distribution d'eau, 3e édition, Paris (Dunod), 1905—06. — [388] de Gage und Adams, Journ. of infect. diseases, 1904, vol. I, Nr. 2. — [389] Johnson, ebd. — [390] Papasotiriu, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 41, S. 204. — [391] Winslow und

Hunnewell, Journ. of medical research., 1902, vol. VIII, No. 3. — [392] Kaiser, Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52, S. 121. — [393] Houston, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1905, Bd. 37, Nr. 1—3. — [394] Dienert, Ann. Pasteur, 1905, Nr. 9. — [395] Gantié, ebd., No. 2. — [396] Vincent, ebd., No. 4. — [397] Prescott, Ref. Baumgartens Jahresber., 1904, S. 425. — [398] Petruschky und Pusch, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43, S. 304. — [399] Christian, Arch. f. Hyg., 1906, Bd. 54, S. 386. — [400] Eijkman, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1906, Bd. 37, Nr. 5. — [401] Pfuhl, Festschrift für R. Koch, Jena (G. Fischer), 1903, S. 75. — [402] Wittneben, Hyg. Rundsch., 1906, Nr. 16. — [403] Haenle, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 5. — [404] Abba, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45, S. 285. — [405] v. Freudenreich, a) Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1902, Bd. 10, S. 401. — b) Ebd., 1904, Bd. 13, Nr. 9—14. — [406] Lux, ebd., 1904, Bd. 11, Nr. 6 u. 7. — [407] Uhlmann, ebd., I. Abt., Orig., 1903, Bd. 35, S. 224. — [408] Steiger, ebd., 1903, Nr. 3. — [409] d'Heil, ebd., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 7—9. — [410] Kolle, Friedel, Kutscher und Meinicke, Milchhygien. Unters., Klin. Jahrb., 1904, Bd. 13. — [411] B. Meyer, Ref. Baumgartens Jahresber., 1903, S. 991. — [412] Laschtschenko, Ref. ebd., 1901, S. 31. — [413] Brüning, Jahrb. f. Kinderheilk., III. Folge, Bd. 12, S. 1. — [414] E. Klein, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1905, Bd. 38, 4. — [415] Rabinowitsch, Ztschr. f. Tiermedizin, 1904, Nr. 3 u. 4. — Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, Nr. 8 u. 9. — Ref. ebd., 1906, Bd. 37, Nr. 23—25. — [416] Ostertag, Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1903, Nr. 1. — [417] O. Müller, Tagung d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol., 1906, Beil. z. Zentralbl f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 38. S. 51. — [418] Heymann, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 48. — [419] Speck, ebd. — „Reports of the Commission .... for the investigation of Mediterranean Fever etc." London (Harrison and Sons) 1905: [421] Forster, Lancet, 1906, Nr. 4303. — [422] Reitz, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 22—25. — [423] Rogers, ebd., 1904, Bd. 12, Nr. 19—21. — [414] Chiapella, Ann. d'Igien. speriment., 1903, I. — [425] Kurpjuweit, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1903, Bd. 33, Nr. 2. — [426] Marxer, Beitr. z. Frage des Bakteriengehalts u. der Haltbarkeit d. Fleisches usw., Inaug.-Diss., Bern, 1904. — [427] Parkes, British med. Journ., 1905, Nr. 2342. — [428] Westenhoeffer, Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 45 u. 46. — [429] Tonzig, Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1905, Bd. 37, S. 466. — [430] E. Pfuhl, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 48, S. 121. — [431] E. Pfuhl und Wintgen, ebd., 1905, Bd. 52, S. 145. — [432] Ulrich, ebd., 1906, Bd. 53, Nr. 1. — [433] Konstansoff, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1906, Bd. 38, Nr. 17/18. — [434] Vivaldi und Rodella, Hyg. Rundsch., 1906, Bd. 15, S. 174. — [435] Houston (Orig.-Bericht), Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1905, Bd. 37, Nr. 4—6. — [436] Galeotti und Zardo, ebd., 1902, Bd. 31, S. 593. — [437] Tiberti, Lo sperimentale, vol. 56, Nr. 3. — [438] Ellrodt, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1902, Bd. 9, Nr. 17. — [439] Stadel, Die Verbreitung des Schmutzes in den Wohnungen. Diss., Straßburg, 1904. — [440] Mitulescu, Münch. med. Woch., 1903, S. 1610. — [441] Tirelli und Ferrari Lelli, Rif. med., 1904, Nr. 3. — [442] Schmidt, Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 43, Nr. 1, und Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 9. — [443] Wagner, Virulenzsteigerung v. Typhusbazillen durch Züchtung in Jauche, Stuttgart, 1905, Inaug.-Diss., Bern. — [444] Gaffky, Klin. Jahrb., 1906, Bd. 16, S. 333. — [445] Miehe, Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., 1906, Bd. 16, Nr. 14—16. — [446] Belli, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45, S. 205. — [447] Maassen, Arb. a. d. kaiserl. Ges.-Amt, 1903, Bd. 19. — [448] Otto, Festschrift f. R. Koch, Jena (G. Fischer), 1903. — [449] Kister und Schumacher, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 51, Nr. 1. — [450] Reports on plague investigation in India, issued by the Advisory Committee etc., Journ. of Hyg., 1906, vol. VI, No. 4. — 1907, vol. VII, No. 3 (Lit.). — [451] Ashburton Thompson, 4 Reports on outbreaks of plague at Sydney, 1900—1904. Sydney (W. A. Gullick) — [452] Gauthier und Raybaud, C. r. soc. biol., 1902, vol. 54, p. 1497. — Revue d'hyg., 1903, vol. 25, p. 426. — [453] Galli-Valerio, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1903, Bd. 33, S. 753. — [454] Tiraboschi, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 48. — Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 46. — Archives de parasitologie, 1904, vol. 8, p. 161. — [455] Zirolia, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902, Bd. 31, Nr. 14. — [456] Klein, Report of the Medical Officer, London, 1904—05, Appendix B., No. 1. — [457] E. Gotschlich, Festschrift f. R. Koch, Jena (G. Fischer), 1903, S. 541. — [458] Hunter, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1905, Bd. 40, Nr. 1. — [459] M. Herzog, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 51, S. 268. — [460] Weinberg, Ann. Pasteur, 1907, f. XXI. Nr. 7.

II.

Pest.

Von

Oberstabsarzt Prof. Dr. A. Dieudonné
in München.

Epidemiologie.

Für die bei der Pest überall beobachtete, auffallend regelmäßige jahreszeitliche Periodizität hat E. Gotschlich[1] auf Grund seiner Erfahrungen bei den Pestepidemien in Ägypten in den Jahren 1899—1902 eine befriedigende Erklärung gefunden. Die Epidemien treten dort in Form zweier in jeder Beziehung wohlcharakterisierter und streng geschiedener Typen auf, als Sommer- und als Winterepidemie. Bei dem Sommertypus (März bis Oktober), der gewöhnlichen Erscheinung, sind die einzelnen Fälle völlig regellos über die ganze Ortschaft verstreut, ohne daß eine gemeinsame Berührung zwischen den ergriffenen Personen nachzuweisen ist; es macht den Eindruck, als ob ein Infektionsstoff, der in weiter Verbreitung latent vorhanden war, nun plötzlich unter der Einwirkung gewisser Umstände aufs neue zu lebhafter Wirksamkeit gelangt. Als Infektionsträger wurden hierbei die Ratten festgestellt. Klinisch handelt es sich fast ausschließlich um die direkt wenig infektiöse einfache Beulenpest mit der niedrigen Sterblichkeit von durchschnittlich 45 %; die hochinfektiösen primären Pestpneumonien fehlen fast vollständig. Der Wintertypus, der im Januar seinen Höhepunkt zeigt und Mitte März schon erloschen ist, zeigt ein gerade entgegengesetztes Verhalten. Die Infektion von Mensch zu Mensch spielt hier die Hauptrolle, die Fälle treten gehäuft im gleichen Haus und in der gleichen Familie auf, die Mortalität beträgt 72 %; diese Bösartigkeit ist bedingt durch das häufige Auftreten von primärer Pestpneumonie, bei der die Weiterverbreitung durch das Sputum erfolgt. Die Sommerepidemie ist also einfache Beulenpest und ausschließlich durch Ratteninfektion bedingt, die Winterepidemie ist Lungenpest und im wesentlichen durch die Infektion von Mensch zu Mensch beherrscht. Dieselben Typen konnte Gotschlich auch bei den Epidemien in Ägypten in den Jahren 1834—1845 aus den Statistiken feststellen. Die Ursache des winterlichen Auftretens der Lungenpest liegt in dem engen Zusammenwohnen der Menschen während der kalten Jahreszeit in ihren Wohnungen und in der durch die Witterungsverhältnisse erhöhten Prädisposition zu infektiösen Erkrankungen der Atmungswege. Die Sommerepidemien mit

ihrem rätselhaften Verschwinden und Wiederauftreten der Seuche am gleichen Ort und zu gleicher Jahreszeit sind fast ausschließlich durch die Ratten bedingt. Die Wurfzeit und die Vermehrung der Ratten fällt mit dem Wiederaufleben der Pest zeitlich zusammen und steht auch damit in ursächlichem Zusammenhang. Während einer Pestepidemie wird der größte Teil der Ratten hingerafft und dementsprechend die Infektionsgefahr für den Menschen bedeutend vermindert; die Durchseuchung und das Aussterben der Ratten wird um so rascher erfolgen, je intensiver der Ausbruch der Seuche erfolgt. Tritt im nächsten Frühjahr wieder starke Vermehrung der Ratten ein, so vergrößern sich auch wieder die Infektionsgefahren für den Menschen und die Bedingungen für eine neue menschliche Pestepidemie sind gegeben. Außerdem erhält sich in der seuchefreien Zeit die Pest unter den Ratten wahrscheinlich im wesentlichen in Form chronischer bzw. latenter Fälle, wie sie von Kolle und Martini[2] im Laboratoriumsexperiment wiederholt nachgewiesen sind; der Rattenbestand in dieser Zeit besteht wahrscheinlich aus Individuen, die gegen die Pest eine gewisse Widerstandsfähigkeit haben, da alle hochempfänglichen Tiere durch die vorangegangene Seuchenperiode hingerafft wurden. Sobald jedoch durch eine neue Wurfzeit eine neue hochempfängliche Generation vorhanden ist, kann von einem einzigen latenten Fall aus eine neue akute Pestepizootie unter den Ratten und damit gleichzeitig eine neue Pestepidemie unter den Menschen entstehen. Von den beiden Typen ist die durch Ratteninfektion vermittelte Beulenpest stets das Primäre, erst im Verlaufe einer solchen Epidemie tritt dann die Lungenpest als gelegentliche bösartige Komplikation auf, indem einmal in einem schweren Falle von Beulenpest sekundäre Pneumonie hinzutritt und dann dieser Fall zum Ausgangspunkt einer durch direkten Kontakt bzw. Tröpfcheninfektion vermittelten Lungenpestepidemie wird. Dieser epidemiologische Entwickelungsgang gilt nach Gotschlich sowohl für endemische Pestherde als auch für Neueinschleppungen der Pest in neue, bisher verschonte Gebiete. Die Entstehung des maligneren Typus der Lungenpest auf dem Boden der einfachen Beulenpest läßt sich verhindern, wenn systematisch jeder einzelne Fall von Beulenpest isoliert wird, da dieser an sich meist gar nicht infektiös, es doch durch das Hinzutreten der sekundären Pestpneumonie werden kann. Viel schwieriger ist die definitive Ausrottung der Rattenpest da, wo sie sich einmal eingenistet hat, da direkte sichere Mittel zur Rattenvertilgung vorläufig nicht zu Gebote stehen. Die Bekämpfung der Pest in Ägypten hat aber gezeigt, daß sich auf indirektem Weg, insbesondere durch eine möglichst ausgedehnte (ganze infizierte Ortschaften umfassende) generalisierte Desinfektion und durch die Sanierung eines Ortes sehr viel erreichen läßt.

Die große Bedeutung der Ratten für die Verbreitung der Pest wurde auch bei den Epidemien in den letzten Jahren festgestellt; es kommen drei Arten in Betracht: Mus dekumanus, die graue Wanderratte, die sich überall in den Kloaken und unterirdischen Gewölben der großen Städte findet, Mus rattus, die schwarze Haus- und Schiffsratte, die von der M. dekumanus stark verdrängt wurde und Mus alexandrinus, die ägyptische Ratte, die ziemlich verbreitet und nach Tiraboschi[3] für Pest empfänglicher ist als M. dekumanus.

Bei der Epidemie in Odessa 1901/02 (Rabinowitsch und Kempner[4]) fanden sich im Keller eines Hauses, in dem ein an der Pest Erkrankter früher häufig genächtigt hatte, 14 an Pest verendete Wanderratten;

von den 2252 aus der Hafengegend stammenden untersuchten Ratten waren 32 pestinfiziert, darunter befanden sich 28 Wander-, drei Alexandriner- und eine Schiffsratte. Bannermann[5] führt aus den Epidemien in Indien eine Reihe von Beispielen an: so wurde eine Pestleiche gefunden, deren Nase von Ratten abgefressen war; nach einigen Tagen brachen in jedem Hause des betreffenden Blocks Pestfälle aus. Das Anfassen von pestkranken Ratten erwies sich oft als verhängnisvoll. Die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch darf nach den Beobachtungen in Indien als Seltenheit gelten; sie kommt nur bei der Lungenpest vor, die in den Jahren 1898—1899 etwa 9,5% der Pestfälle ausmachte. Lungenpestkranke wurden daher stets isoliert; in den Eingeborenenvierteln sind solche Fälle besonders zu fürchten, da mit dem Sputum außerordentlich unsauber umgegangen wird. Die Verbreitung innerhalb einer Ortschaft erfolgt hauptsächlich durch Ratten, die Übertragung von Ort zu Ort (auf dem Lande) dagegen selten durch Ratten, da sie sich von den Dörfern nicht weit entfernen, sondern vorzüglich durch Menschen und zwar braucht der Überträger nicht das erste Opfer zu sein und überhaupt nicht zu erkranken; von ihm aus werden erst die Ratten infiziert. In wie hohem Maße die Pest an der Örtlichkeit haftet, zeigen Erkrankungen und Todesfälle bei Personen, die zu bald nach der geräumten Ortschaft zurückkehren. In Indien ist Mus dekumanus erst in neuerer Zeit, jedenfalls durch Schiffe eingeschleppt worden (Mayer[6], Pest-Nummer der Indian Med. Gazette[7]), sie findet sich in großen Mengen in den Kanälen; die Hausratte ist in hygienisch gebauten Häusern selten, sie findet sich aber in primitiv gebauten nicht-kanalisierten Häusern oft in großer Menge (im Punjab wurden in einem Haus gegen 200 tote Ratten gefunden) und lebt eng mit dem Menschen zusammen, während dies bei M. dekumanus viel weniger der Fall ist; dadurch erklären sich die Ausbrüche menschlicher Pest, wenn unter den Hausratten die Seuche ausgebrochen ist. In Glasgow herrschte im Jahre 1900 unter den Ratten die Pest, aber es waren keine Hausratten, sondern M. dekumanus, und so kam es nicht zu einer Verbreitung unter den Menschen. In Indien hat man daher neuerdings darauf geachtet, welche Rattenart in den hauptsächlich verseuchten Distrikten vornehmlich vorkommt. In Bombay, wo die Pest immer gleichmäßig herrscht, soll überall die Hausratte verbreitet sein und die verhälnismäßige Immunität von Kalkutta soll sich durch das dortige Überwiegen der Wanderratte erklären. Bei den Epidemien in Japan erfolgte nach Kitasato[7a] die Einschleppung durch infizierte Ladung, die erst auf dem Wege über die Ratten zur Epidemie beim Menschen führte und die mehr zu fürchten ist als Einschleppung durch kranke Menschen. Epidemien im Winter zeigten großes Rattensterben, verbreiten sich langsam und sind hartnäckig; Epidemien im Sommer verliefen akut mit wenig oder gar keinem Rattensterben; die Ursache dafür ist in den Lebensgewohnheiten der Ratten zu suchen.

Bei der Verbreitung der Pest durch den Schiffsverkehr spielen die Ratten die Hauptrolle, daher die Vorliebe der Pest für Hafenplätze und das Auftreten der ersten menschlichen Erkrankungen bei den mit Löschung der Ladung beschäftigten Arbeitern. Für die Übertragung der Pestbazillen von Ratte zu Ratte nahm man seither die Fütterungsinfektion durch Fressen von Pestkadavern an oder seltener von Getreide, das mit Sekret pestinfizierter Tiere infiziert ist. Doch zeigen die Versuche von Maassen[8] und Otto[9], daß die Kadaver von Pest-

ratten bei Verfütterung nicht sehr lange ihre Infektiosität bewahren; bei höherer Temperatur nimmt sie nach MAASSEN schnell ab, bei mittlerer Temperatur von + 22° war sie nach 6 Tagen verloren, bei einer Temperatur von + 8° war dagegen erst nach 20 Tagen eine Abnahme zu beobachten und erst nach 25 Tagen waren die Kadaver nicht mehr infektiös. Die Gefahr der Übertragung von Ratte zu Ratte durch den Verdauungsweg wird dadurch auch noch verringert, daß die Ratten anscheinend eine Abneigung haben, angefaulte Kadaver ihrer Artgenossen zu fressen. OTTO fand die Lebensdauer und die Virulenz der Pestbazillen in Kadavern, die durch interne und subkutane Verimpfung auf Meerschweinchen geprüft wurde, vom Grad der Fäulnis abhängig. Die bei 22° aufbewahrten Kadaver waren vom 13. Tage ab stark faul und waren noch nach 24 Tagen (bei der kutanen Impfung) infektiös, später nicht mehr, die bei 6° aufbewahrten Leichen zeigten erst vom 30. Tage ab Fäulniserscheinungen, es ließen sich hier noch nach 61 Tagen virulente Bazillen nachweisen. Die subkutane Verimpfung ergab mitunter bessere Resultate als die kutane. Bei Verfütterung von Pestkadavern an Ratten gelang dagegen die Infektion bei Aufbewahrung bei 22° nur noch nach vier, bei Aufbewahrung bei 6° nach sechs Tagen. Der Unterschied zwischen diesen beiden Infektionsarten ist nach OTTO dadurch zu erklären, daß die in den faulenden Kadavern noch virulent erhaltenen Pestkeime nicht in derartig großer Menge vorhanden sind, daß sie zur Erzeugung einer Freßpest genügen, und daß die Ratten, wie auch MAASSEN beobachtete, nur selten stark faule Kadaver anfressen. Überhaupt zeigen sich, wie KISTER und SCHUHMACHER[10] fanden, die Ratten gegenüber der Fütterung auch von virulenten Pestbazillen verschieden empfänglich; so gingen von 148 gefütterten Ratten nur 67 an Pest ein; war das Fütterungsmaterial nur wenig virulent, so blieben alle Ratten am Leben, enthielt es nur wenige, aber virulente Keime und war es zugleich weich, so starb der fünfte Teil, enthielt es dagegen spitze Knochen, die zu Schleimhautverletzungen führen, so starb die Hälfte. Viele Ratten scheinen eine natürliche Resistenz gegen Pest zu besitzen; durch wiederholte Fütterung ließ sich diese Immunität steigern. Der Ausbreitung der Pest unter den Ratten, wenigstens auf dem Fütterungsweg ist also eine gewisse Grenze gesetzt. Auch die englische Pestkommission[24] hält die Verbreitung der Pest von Ratte zu Ratte auf diesem Weg unter natürlichen Verhältnissen für selten.

Der Kot von Pestratten und die dadurch verunreinigte Ladung spielt gleichfalls bei der Weiterverbreitung keine große Rolle, da die darin enthaltenen Pestbazillen bald zugrunde gehen. Nach MAASSEN bleibt Rattenkot an Getreide angetrocknet bei einer Temperatur von 22° nur zwei und bei 8° 3 Tage lang lebens- und infektionsfähig, OTTO fand in einer künstlich hergestellten Mischung von Rattenkot, Getreide und Pestkulturen die Bazillen bei 22° fünf, bei 6° 9 Tage lang infektiös. KISTER und SCHUHMACHER konnten in trockenem und in dem viel seltener vorkommenden feuchten Kot von Ratten aus Pestschiffen Pestbazillen nicht nachweisen, ebensowenig in dem trockenen Kot aus den Käfigen ihrer Versuchstiere, nur in ganz frischem Kot wurden sie gefunden. Alle Versuche, die Pest durch Mais zu übertragen, der mit Kot und Harn von Pestratten längere Zeit in Berührung gewesen war, blieben erfolglos. Nach allen diesen Versuchen spielt bei der Pestverbreitung durch Schiffe die durch Ausscheidungen von Pestratten verunreinigte Ladung als solche keine große Rolle, wichtiger sind die

toten Ratten, die sich in der Ladung finden und die, wenigstens in nicht zu faulem Zustand von ihren Stammesgenossen gefressen werden. Die Ladung braucht also nach Otto nur von toten Kadavern befreit zu werden; da die in ihnen befindlichen Pestbazillen schnell zugrunde gehen, so kann sie nach kurzer Lagerfrist und Durchlüftung dem Verkehr freigegeben werden.

Eine wichtige Rolle bei der Übertragung der Pest von Ratte zu Ratte und von der Ratte auf den Menschen scheinen nach den neueren, sehr sorgfältigen Untersuchungen in Indien die Flöhe zu spielen. Die früher darüber angestellten Versuche waren äußerst widersprechend. Simond[11] (Bd. II, S. 513) hatte darauf hingewiesen, daß als Zwischenwirt zwischen Ratte und Mensch der Floh eine Bedeutung haben könne; die kranken Ratten werden von Flöhen überfallen, die einige Stunden nach dem Tode die Kadaver verlassen und auf andere Tiere und auch auf den Menschen übergehen. Gesunde Ratten, die durch ein Drahtgitter getrennt neben pestkranken, mit Flöhen behafteten Ratten in einem Behälter gehalten wurden, erkrankten an Pest. Simond fand auch im Saft von Flöhen, die sich mit Blut von pestinfizierten Ratten vollgesogen hatten, Pestbazillen; doch starb von drei mit dem von Rattenflöhen stammenden Material geimpften Mäusen nur eine. Nuttall[12] bezweifelte die Verbreitung durch Flöhe und Galli-Valerio[13] war der Ansicht, daß die auf Ratten vorkommenden Flöhe niemals auf den Menschen gehen. Kolle[14] versuchte gesunde Ratten durch Flöhe von pestkranken oder verendeten Ratten zu infizieren, aber ohne jeden Erfolg. Tidswell[15] fand bei der australischen Epidemie 1900—1901 virulente Pestbazillen in dem Magen von Flöhen, die an pestkranken Ratten gesessen hatten; von vier verschiedenen Arten von Rattenflöhen gingen drei, darunter die am häufigsten gefundene Art Pulex fasciatus auch an den Menschen. Zirolia[16] fand bei hungrigen Exemplaren von Pulex irritans und P. serraticeps nach Saugen an einer Pestmaus noch nach 7—8 Tagen lebende virulente Bazillen in ihrem Leib. Nach Gauthier und Raybaud[17] bissen von 16 auf Ratten gefangenen Flöhen (darunter 7 Pulex fasciatus) 15 Menschen, auf deren Haut sie gesetzt waren; auch gelang es wiederholt durch infizierte Flöhe Pest auf Ratten zu übertragen. Kister und Schuhmacher[10] hatten dagegen vollkommen negative Resultate; bei ihrer Versuchsanordnung war die infizierte Ratte mit Flöhen von der gesunden nicht durch ein Drahtgitter, wie bei den Versuchen der früheren Forscher, sondern durch eine Blechwand getrennt, um jede Möglichkeit einer direkten Übertragung von Ratte zu Ratte zu verhindern, was früher nicht ausgeschlossen war. Auf Grund dieser zahlreichen negativen Resultate und eigener Beobachtungen waren daher Tiraboschi[18] und Herzog[19] der Ansicht, daß die Insekten, namentlich die Flöhe, bei der Übertragung der Pest wenig in Frage kommen. Demgegenüber weist aber Noc[20] auf die Verschiedenheit der Laboratoriumsversuche von den Verhältnissen in der Natur hin und gibt für den negativen Ausfall vieler Versuche eine Reihe sehr plausibler Erklärungen; die experimentell geimpften Ratten sterben häufig unter lokalen Erscheinungen, ihre Parasiten können mithin nicht infiziert sein; die spontan an Pest verstorbenen Ratten sind dagegen ganz durchsetzt mit Bazillen. Gesunde Ratten fressen ihre Flöhe und kommen, ohne mit Parasiten behaftet zu sein, in das Laboratorium, im Gegensatz dazu sind spontan an Pest verstorbene Ratten gewöhnlich bedeckt mit Flöhen. Ferner macht Noc darauf aufmerksam, daß die

Arten der Rattenflöhe je nach dem Klima sehr verschieden sind, und daß man in Italien, Frankreich und Australien bereits vier Arten von Rattenflöhen gefunden hat, die den Menschen beißen. Auch THOMPSON[21] und TIDSWELL[15] warnen davor, aus Laboratoriumsversuchen in gemäßigten Zonen Schlüsse auf die wirklichen Verhältnisse in tropischen Ländern zu ziehen.

Für die Entscheidung dieser Frage sind also in erster Linie die Beobachtungen in den tropischen Ländern, wo die Pest herrscht, maßgebend. In Indien wurden von verschiedenen Seiten sorgfältige Untersuchungen angestellt, die sehr für die Übertragung der Pest durch Flöhe sprechen. HANKIN[22] beobachtete ein völliges Verschwinden der Flöhe in manchen Jahreszeiten aus unbekannten Gründen und ein gleichzeitiges plötzliches Erlöschen einer Pestepidemie unter den Menschen; er ist der Ansicht, daß in den Flöhen eine Vermehrung der Pestbazillen und eventuell eine Wiederherstellung der verlorenen Virulenz stattfindet. Nach LISTON[23] (zitiert bei MAYER[6]) kommen in Indien hauptsächlich vier Arten von Flöhen beim Menschen und der Ratte vor; der verbreitetste ist der Katzenfloh (Pulex felis, auch P. serraticeps), der sich bei Katzen, Hunden und auch nicht selten bei Menschen findet, dann der Menschenfloh (P. irritans), in menschlichen Wohnungen häufig, namentlich in dunklen und schmutzigen, der Floh der Hausratte (M. rattus) ist der P. cheopis (ROTSCHILD); die Wanderratte (M. dekumanus) hat ihren eigenen Floh (Ceratophyllus fasciatus), der in Europa häufig sich findet, aber in Indien selten ist. Unter gewöhnlichen Umständen bleiben die Flöhe auf ihrem Wirt sitzen, wenn dieser aber nicht vorhanden ist oder vom Hunger getrieben gehen sie auch auf den Menschen über. LISTON ließ sechs Meerschweinchen in Pesthäusern, in denen tote Pestratten gefunden worden waren, frei herumlaufen; an zwei Meerschweinchen fanden sich zehn Rattenflöhe und bei drei dieser Flöhe wurden in ihrem Magen zahlreiche Pestbazillen nachgewiesen. Die Pestbazillen gehen also im Magen der Flöhe nicht zugrunde, sondern vermehren sich und können so durch den Biß der Flöhe weiter verbreitet werden. Durch diese Versuche ist bewiesen, daß Rattenflöhe auf einen fremden Wirt, auf Meerschweinchen übergehen können, die sonst Rattenflöhe nicht beherbergen. Wenn Pestratten mit gesunden Ratten in einem Käfig zusammengehalten wurden, so wurden diese nicht infiziert, sofern nur die Flöhe von den Pestratten sorgfältig entfernt waren. Sehr interessant sind auch folgende Beobachtungen von LISTON. Im März 1903 trat eine Pestepidemie unter den Meerschweinchen im zoologischen Garten in Bombay auf; bei der Untersuchung der pestkranken Meerschweinchen wurden Rattenflöhe (P. cheopis) festgestellt, tote Ratten wurden in der Nachbarschaft der Käfige gefunden; sonst beherbergen Meerschweinchen keine Flöhe oder höchstens vereinzelte Exemplare von Ceratoph. serraticeps. Daß der Rattenfloh auch auf den Menschen übergehen kann, zeigt folgender Fall. Am 6. April 1904 wurde in einem Gebäudekomplex reichliches Rattensterben beobachtet, plötzlich hörten die Todesfälle auf und am 11. April traten in den Räumen so viele Flöhe auf, daß die Bewohner das Innere verließen und außen auf der Veranda schliefen; am 17. April erkrankten dann zwei Personen an Pest. Von den am 20. April bei diesen Personen gesammelten 30 Flöhen waren 14 Rattenflöhe (P. cheopis), während in nicht-infizierten Häusern von 246 Flöhen bei Menschen nur einmal ein Rattenfloh gefunden wurde. Auch in Sydney wurden nach TIDSWELL

Arbeiter auf einer Werft, auf der viele tote Ratten gefunden worden waren, von Flöhen überfallen, so daß sie sich die Hosen unten zubinden mußten. Die so oft beobachtete Übertragung der Pest durch Kleider erfolgt nach Liston nicht durch die Kleider, sondern durch die daran sitzenden Flöhe und auch das fast überall konstatierte epidemische Verhalten der Pest, zuerst der Ausbruch unter den Ratten mit zahlreichen Todesfällen, dann eine Abnahme und dann das Auftreten beim Menschen würde durch die Annahme einer Floh-Übertragung eine befriedigende Erklärung finden.

Eingehende und sehr sorgfältige Untersuchungen über diese Frage wurden in Bombay und im Punjab von einer auf Anregung des Lister-Institutes in London zusammengetretenen Kommission ausgeführt, der Lamb, Liston, Petrie, Rowland u. a. angehörten; diese Untersuchungen erstreckten sich auf die Erforschung der epizootischen Verbreitung der Pest unter den Ratten, auf die engen Beziehungen zwischen der Epizootie und der Epidemie und auf die Übertragungsweise der Krankheit von den Ratten auf den Menschen. Die Versuche sind noch nicht abgeschlossen, doch haben die seitherigen Beobachtungen eine Reihe wichtiger Tatsachen ergeben[24]. Der gewöhnliche Rattenfloh in Indien ist der Pulex cheopis, der im Gegensatz zu den in Europa gefundenen Flöhen gern auf den Menschen geht, besonders wenn er seinen gewöhnlichen Wirt nicht erreichen kann. Bei den ersten Versuchen über die Übertragung der Pest von Ratte zu Ratte, die eine Nachprüfung der Versuche von Gauthier und Raybaud beabsichtigten, wurden zwei Drahtkäfige in einen Kasten gestellt, die voneinander durch eine feine Musselinart getrennt waren; die Ratten konnten so mit dem Körper, den Exkrementen und dem Urin der anderen nicht in Berührung kommen, aber die Flöhe hatten freien Zutritt von einer zur anderen. In den einen Käfig wurde eine mit Pest geimpfte Ratte gesetzt, zusammen mit 10—20 Flöhen (Pulex cheopis), die von Ratten aus Bombay aufgelesen waren; sobald die geimpfte Ratte tot aufgefunden wurde, wurde eine gesunde Ratte in den anderen Käfig gesetzt. Die tote Ratte wurde in ihrem Käfig noch 8—9 Stunden belassen, und dann herausgenommen und auf Septikämie untersucht. Wenn sich mikroskopisch keine Pestbazillen im Blute finden ließen, wurde der Versuch ausgeschaltet, da die Möglichkeit einer Übertragung durch Flöhe ausgeschlossen oder wenigstens höchst unwahrscheinlich war. Bei allen Versuchen, bei denen das Empfangstier eine weiße, aus England importierte Ratte war, bekam die zweite Ratte Pest und bei 19 von 50 Versuchen (38%), bei denen die zweite Ratte eine wilde aus Bombay war, die gegen Pest resistenter ist; 37% der mit Mus rattus und 40% der mit Mus dekumanus angestellten Versuche hatten Erfolg. In vielen Fällen hatten die bei Beendigung des Versuches im Käfig gefangenen Flöhe Pestbazillen im Magen. In einer weiteren Versuchsreihe wurden Ratten mit einer virulenten Pestkultur geimpft, in flohdichten Käfigen abgesondert und mit Rattenflöhen beschickt. Wenn eine von diesen Ratten an Pest starb und ihr Blut bei der Untersuchung Bazillen enthielt, wurden ihre Flöhe gefangen und in einen frischen, flohdichten Käfig gebracht, in den eine gesunde Ratte gesetzt wurde. Bei 8 Versuchen unter 13 (61%) starb die zweite Ratte an Pest, wenn weiße Ratten verwendet wurden, und bei 13 von 25 Versuchen (52%), wenn die Flöhe auf Ratten aus Bombay gebracht wurden; durch Flöhe von Pestratten läßt sich also Pest auf gesunde Ratten übertragen.

Weitere Versuche wurden über die experimentelle Erzeugung von Epidemien unter Meerschweinchen angestellt. Mit Pest infizierte Meerschweinchen wurden in eine Hütte gebracht und gesunde Meerschweinchen dazu gesetzt; es kam zu keiner Ansteckung der gesunden Tiere, wenn Flöhe ausgeschlossen waren, trotz der engen Berührung mit den pestinfizierten und ihren Exkrementen; wenn Rattenflöhe vorhanden waren, breitete sich eine einmal ausgebrochene Epidemie von Tier zu Tier aus, wobei die Schnelligkeit des Umsichgreifens in direkten Beziehungen zu der Zahl der vorhandenen Flöhe stand. Eine Pestepizootie kann auch ausbrechen, ohne daß die gesunden Tiere mit den infizierten überhaupt in Berührung gekommen sind. So wurden bei einem Versuche die gesunden Meerschweinchen erst dann hineingesetzt, als das letzte geimpfte Meerschweinchen gestorben und weggeschafft worden war. Die Pest kann ferner durch den Rattenfloh nicht nur vom Meerschweinchen auf die Ratte, sondern auch umgekehrt übertragen werden, ferner auch vom Meerschweinchen auf den Affen.

Um festzustellen, ob die Ansteckung in den Pesthäusern in Bombay von Flöhen aus erfolgt, wurden Meerschweinchen nachts in Häusern, in denen Pestfälle unter Menschen vorgekommen oder pestinfizierte Ratten gefunden worden waren, frei umherlaufen lassen. Der Rattenfloh geht gern auf diese Tiere, sie sind gute Flohfallen, da im Durchschnitt in jedem Zimmer 20 Stück so gefangen wurden; bei manchen Versuchen wurden am nächsten Morgen auf einem Paar Meerschweinchen bis zu 263 Flöhe gefunden, fast ausschließlich Rattenflöhe. Unter 42 Versuchen wurden in zwölf Häusern (29%) eines oder mehrere der hineingebrachten Meerschweinchen, die man 18—40 Stunden frei darin herumlaufen ließ, infiziert und starben, ins Laboratorium gebracht, an Pest; bei fast allen fand sich der Primärbubo in der Cervikalgegend, nur bei einem wurden multiple Bubonen in den Axillar- und Cervikalgegenden beobachtet. In Häusern, die mit schwefeliger Säure ausgeräuchert oder mit Sublimat (1 : 750) nach der gewöhnlichen Methode desinfiziert waren, wurden bei 31 Versuchen im Durchschnitt 40 Flöhe gefangen; in neun Fällen = 9% kam es zur Infektion der frei herumlaufenden Meerschweinchen, die größtenteils Cervikalbubonen hatten. Die Flöhe von Pestratten, die man in Pesthäusern tot oder krank fand, wurden im Laboratorium auf andere Tiere gesetzt und übertrugen die Pest, wobei sich stets Cervikalbubonen fanden. Ebenso wurden Pestbazillen übertragen durch Flöhe von Meerschweinchen und anderen Tieren, die man einige Stunden in Pesthäusern hatte frei laufen lassen. Wurden Meerschweinchen in Pesthäusern 48 Stunden in Käfigen gehalten, die durch feine Metallgitter gegen Flöhe geschützt waren, und daneben Meerschweinchen in den Flöhen zugänglichen Käfigen, so wurden bei den ersteren Flöhe niemals, bei den letzteren in der Mehrzahl der Fälle, aber seltener als bei den frei herumlaufenden Meerschweinchen gefunden, ferner blieben die in den Käfigen geschützten Tiere gesund, von den nicht geschützten erkrankten und starben mehrere mit Cervikalbubonen. Von 247 in Pesthäusern gefangenen Flöhen waren 60% Menschen-, 34% Ratten- und 6% Katzenflöhe. Im Mageninhalt der Flöhe fanden sich zahlreiche pestähnliche Bazillen, und zwar bei 23 der 77 untersuchten Rattenflöhe, dagegen nur bei einem der 85 untersuchten Menschenflöhe. Diese Versuche, die unter natürlichen Verhältnissen in den Tropen angestellt worden sind, zeigen also, daß der gemeine indische Rattenfloh (P. cheopis) die Pestbazillen von Ratte auf Ratte,

von Ratten auf Meerschweinchen und auch auf Affen übertragen kann und es ist daher an der Möglichkeit der Verbreitung der Pest von Ratten auf den Menschen durch Flöhe wohl kaum mehr zu zweifeln. Bei ihren weiteren Untersuchungen wies die englische Pestkommission eine Vermehrung der Pestbazillen im Magen der Flöhe nach, auch der Menschenflöhe, sowie das Vorhandensein von Pestbazillen im Rektum und den Fäces von Flöhen, die von Pestratten stammten. Die Größe des Flohmagens wurde auf etwa 0,5 cmm bestimmt, so daß ein Floh, der das Blut einer septikämischen Pestratte aufnimmt, etwa 5000 Keime in seinen Magen einverleibt. Die Flöhe können bis zu 15 Tagen nach der Aufnahme von infektiösem Blut Pestbazillen übertragen. Ferner konnte mit Sicherheit bei den Laboratoriumsversuchen festgestellt werden, daß der Rattenfloh, P. cheopis, den Menschen beißt. Durch die verschiedenartigsten Versuchsanordnungen im Laboratorium und in Pesthäusern wurde stets wieder die einzige und ausschlaggebende Rolle der Flöhe bei der Übertragung der Pest von den Ratten aus festgestellt. Auch andere Ärzte, besonders Bannermann[5], halten die Übertragung der Pest durch Flöhe auf den Menschen für wahrscheinlich; so wäre die Beobachtung, daß Leistendrüsenbubonen bei den in Stiefeln gehenden Australiern ebenso häufig vorkommen wie bei den barfuß gehenden Indern, dadurch zu erklären, daß die Flöhe in der Leistengegend mit Vorliebe beißen. Browning-Smith[7] glaubt, daß das stets gleichmäßige epidemiologische Verhalten der Pest in Indien — eine allmähliche Zunahme vom Oktober bis März, ein Maximum im April bis Mitte Juni, dann eine starke und sehr rasche, fast plötzliche Abnahme in den heißen Monaten Juli bis September — weder durch die Temperatur noch durch die Feuchtigkeit oder die Lebensgewohnheit der Bewohner bedingt ist, sondern ausschließlich durch die Verbreitung der Pest unter den Ratten und diese hängt wieder von der Verbreitung der Flöhe ab. Die wechselnde Verbreitung der Flöhe wäre durch die verschiedenen Verhältnisse der Jahreszeiten, namentlich Temperatur und Feuchtigkeit zu erklären.

Wenn demnach besonders nach den Versuchen der englischen Kommission die Flöhe bei der Übertragung der Pest von Ratte zu Ratte und von der Ratte auf andere Tiere und vielleicht auch auf den Menschen eine wichtige Rolle spielen, so darf diese, wie Galli-Valerio[24a] in seiner Kritik dieser Versuche hervorhebt, doch wohl nicht überschätzt und als der allein in Betracht kommende Weg der Verbreitung betrachtet werden, da sonst andere Infektionswege übersehen werden; ferner weist Galli-Valerio darauf hin, daß die Versuche nur mit einer Flohart, der P. cheopis, positiv verlaufen sind, diese Flohart findet sich aber bei den europäischen Ratten, abgesehen von den Ratten auf den aus dem Orient kommenden Schiffen selten und außerdem nur dann, wenn die Ratten diese Flöhe in großen Mengen beherbergten. Diese Bedingungen werden sich unter natürlichen Verhältnissen nicht so häufig finden, denn sonst müßten in Pestspitälern weit mehr Infektionen unter dem Pflegepersonal vorkommen, während diese sogar auffallend selten sind.

Von großer epidemiologischer Bedeutung ist die **chronische Rattenpest**. Simond[11] hat zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß die Latenz der Pest sich dadurch erklären läßt, und E. Gotschlich[1] hat, wie erwähnt, dieselbe Ansicht bei den Epidemien in Ägypten gewonnen. Kolle und Martini[2] stellten zuerst experimentell eine chronische Form der Pest fest bei monatelang infizierten Ratten, die verkäste Bronchial-

drüsen, derbe Induration der Lunge und abgekapselte Herde in den Submaxillardrüsen mit entwicklungsfähigen und infektiösen Pestbazillen zeigten. Auch HATA[25] beobachtete bei Immunisierung von Ratten und Meerschweinchen mit kleinen Dosen wenig virulenter Pestbazillen und darauf folgender Impfung mit stark virulenten Kulturen wiederholt chronische Pest; im Blute dieser Tiere waren selten Bazillen, dagegen häufig metastatische Herde in der Milz und Lunge. Die verimpften Bazillen fanden sich, wenn die lokale gangränöse Veränderung stark ist, in den tieferen Lymphdrüsen, sie bleiben selbst bei widerstandsfähigen Tieren längere Zeit an Ort und Stelle, machen lokale Rezidive und verursachen durch fortwährende Produktion von Gift Abmagerung der Versuchstiere. Für die Behandlung der Pest bei Menschen empfiehlt HATA daher neben der Injektion des Serums rasche Entfernung der geschwellten Lymphdrüsen.

Die indische Pestkommission[24] untersuchte in zwei Ortschaften im Punjab, in denen drei Jahre hindurch die Pest jedes Jahr ohne nachweisbare Neuinfektion wieder auftrat, zu einer Zeit, in der weder Menschen- noch Rattenpest herrschte, lebende Ratten auf das Vorkommen von latenter Pest. Unter 1800 gefangenen und sorgfältig untersuchten Ratten fand sich keine mit akuter Pest, dagegen wurden bei sieben anscheinend gesunden Tieren alte Abszesse festgestellt, und zwar stets in der Bauchhöhle, besonders in der Milz, der Leber und dem Mesenterium, in denen mikroskopisch und kulturell Pestbazillen mit Sicherheit nachgewiesen wurden, ein Beweis, daß die Infektion auf dem Verdauungswege erfolgt war, an den übrigen Organen waren keine Veränderungen. Bei neueren Untersuchungen wurden im Punjab 45 Ratten mit chronischer Pest gefunden. Bei den im Laboratorium infizierten Ratten fanden sich von 32 Tieren zweimal bei anscheinend gesunden Tieren Abszesse in der Inguinalgegend, aus deren Eiter virulente Pestbazillen herausgezüchtet werden konnten. Die chronische Form der Pest kommt danach auch unter natürlichen Verhältnissen bei Ratten, die in scheinbarer Gesundheit herumlaufen, vor, zu einer Zeit, wo kein Pestfall und auch keine akute Pest unter den Ratten beobachtet wird. In Bombay wurde bei den sehr zahlreichen untersuchten, in Fallen gefangenen oder tot gefundenen Ratten nur einmal chronische Rattenpest gefunden, trotzdem Rattenpest in geringerem Umfange das ganze Jahr hindurch nachzuweisen war.

Zu den Tieren, welche für Pest empfänglich sind, gehören auch die **Katzen**; THOMPSON[26] beobachtete eine Spontaninfektion in Sydney; im Kot solcher Tiere können, auch wenn sie gesund bleiben, virulente Pestbazillen vorkommen. HUNTER[27] beobachtete bei einer in Hongkong ausgebrochenen Epidemie, daß die zur Jagd auf pestkranke Ratten verwendeten Katzen erkrankten und starben, und zwar zeigte sich die Pest in akuter und chronischer Form. Bei der ersteren traten die Krankheitserscheinungen innerhalb 24 Stunden auf, wässerige Durchfälle und Erbrechen, rasche Abmagerung, aufgetriebenes Abdomen; gegen Ende der Krankheit große Schwäche und Paralyse der Extremitäten. Tod in 2—6 Tagen. Bei der Obduktion fanden sich Bubonen besonders am Nacken und Mesenterium, Petechien an der Oberfläche des Bauchfelles, Blutungen in der Magenschleimhaut, deutlich vergrößerte Mesenterialdrüsen, in dem manchmal nekrotischen Gewebe unzählige Pestbazillen. Bei der chronischen Form fand sich starke Abmagerung, Pestmarasmus, Bubonen an verschiedenen Stellen, besonders am Nacken, umgeben von

Infiltrationen; diese brechen auf und entleeren dicken rahmigen Eiter. Die kranken Tiere können also eine Rolle bei der Verbreitung der Pest spielen. Die Infektion der Katzen erfolgt wahrscheinlich durch das Fressen infizierter Ratten und Mäuse; sie ist deshalb epidemiologisch von Bedeutung. Auch im Tierexperiment konnten Katzen nur durch Fütterung, nie durch Impfung infiziert werden.

Nach Gosio[28] sind die Fledermäuse sehr empfänglich für Pest und können teils direkt teils indirekt durch die vielen auf ihnen lebenden Parasiten die Pest übertragen.

Pathologie beim Menschen und bei Tieren.

Schottelius[29] hält die Entstehung der Lungenpest von Eintrittspforten im Mund, in der Mundhöhle und am Isthmus faucium für nicht genügend gewürdigt. Die verbindenden Lymphwege zwischen diesen Gegenden und der Pleura parietalis an der Lungenspitze und auch mit Umgehung der Halslymphdrüsen sind zahlreich, so daß eine direkte Infektion per contiguitatem der Pleura pulmonalis und damit der Lunge im Bereich der anatomischen Möglichkeit zu liegen scheint.

França[30] beobachtete bei der Pest in Oporto 1899 häufig Hautläsionen und Blutungen der verschiedensten Ausdehnung an allen Teilen des Körpers, doch nie so gedrängt, daß sie den im Mittelalter gebräuchlichen Namen »schwarze Pest« hätten rechtfertigen können. Bei 110 ausgeführten Sektionen wurden 46 mal Hautblutungen festgestellt und nur in drei dieser Fälle fanden sich keine Pestbazillen im Blute. Außer Petechien und Ekchymosen wurden 11 Karbunkel (davon 7 primärer Natur), 6 Pusteln und einmal Pemphigus beobachtet. In Präparaten aus den Karbunkeln fanden sich außer anderen Bakterien Involutionsformen der Pestbazillen. Der makro- und mikroskopische Anblick der Pestpustel ist mit der Blatternpustel völlig identisch; in den blutigen Herden fanden sich einzelne Haufen von Pestbazillen. Bei dem Fall von Pemphigus wurden unter der Pemphigusblase zwischen den gelockerten und nicht mehr färbbaren Zellen des Stratum germinativum zahlreiche Pestbazillen, meist als Diplobazillen, im Innern der Blase viele und im Corium große Haufen gut färbbarer Bazillen, besonders in der Nähe der Gefäße gefunden. Einige Kapillaren enthielten ganze Pfröpfe von Pestbazillen.

Dürck[31] beobachtete bei 16 Sektionen 15 mal Veränderungen in den Lymphdrüsen, ohne daß eine besondere Eintrittspforte an der Haut nachgewiesen werden konnte; nur einmal wurde eine Pestnekrose in der linken Schläfenhaut beobachtet, ob diese primärer Natur war, ließ sich nicht feststellen. Eine durch Rattenbiß erzeugte primäre Pestnekrose der rechten Schläfe wurde nur klinisch beobachtet. In nicht nekrotischen Lymphdrüsen lassen sich Pestbakterien leicht färberisch nachweisen, in nekrotischen büßen sie ihre Färbbarkeit ein, es bilden sich Degenerationsformen. Die primäre Pestpneumonie ist nach Dürck selten, sehr häufig entsteht sie sekundär im Anschluß an eine Lymphdrüsenaffektion.

Berestneff[32] fand bei mit Pestmaterial gefütterten Ratten einmal im Blinddarm ein längliches Geschwür mit infiltrierten und von Hämorrhagien durchsetzten Rändern; die dem Darm anliegenden Mesenterialdrüsen waren bis zu der Dimension einer großen Erbse geschwellt

und ebenfalls vollständig durchsetzt von Blutaustritten. Bei anderen Ratten wurden multiple Affektionen des lymphatischen Apparates in den Dünndarmschlingen gefunden; alle PEYERschen Plaques waren stark geschwellt. In Schnitten zeigten sich die Pestbazillen in ungeheuren Massen in die Lymphgefäße des Darmes eingelagert, ohne in die Follikel einzudringen, die nur wenig verändert erschienen. Die Pestbazillen dringen demnach beim Fütterungsversuch durch die Schleimhaut in den follikulären Apparat des Dünndarmes vor.

Virulenz.

Schon früher hatte OTTO[33] entgegen den Ansichten französischer Autoren (YERSIN, CALMETTE, BORREL) gezeigt, daß virulente Pestbazillen nach zahlreichen Tierpassagen eine Abnahme der Virulenz für die betreffende Tierart nicht erkennen lassen und daß auch ein deutlicher Antagonismus in bezug auf die Virulenz für die verschiednen Tierarten nach längerer Passage durch eine Tierart nicht eintritt. Weitere an Meerschweinchen ausgeführte Versuche[34] bestätigten dies; durch die Passage von Meerschweinchen zu Meerschweinchen ohne Zwischenzüchtung auf künstlichen Nährböden erfolgte keinerlei Abschwächung der Virulenz für die Passagetierart oder für andre Tierarten; es ließ sich aber auch keine wesentliche Steigerung einer gut virulenten Kultur erreichen. Auch die indische Kommission[21] beobachtete keine Änderung der Virulenz durch Passage von Ratte zu Ratte ohne Zwischenzüchtung. Die durch Meerschweinchenpassage künstlich für Meerschweinchen hochvirulent erhaltene Kultur behielt in den Versuchen von OTTO diese Eigenschaft auch für andre Tierarten und war auch für den Menschen noch virulent, denn mit dieser Kultur erfolgte wahrscheinlich die tödliche Infektion des im Institut für Infektionskrankheiten arbeitenden Dr. SACHS. Bei der Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden büßen manche Stämme langsam ihre Virulenz bis zu einem gewissen Grad ein, jedoch behalten sie bei Aufbewahrung in zugeschmolzenen Röhren und geschützt vor Licht und zu hoher Temperatur jahrelang fast unverändert ihre Virulenz. Die Gründe für derartige spontane Abschwächungen sind vorläufig unbekannt. Wenn ein Peststamm bereits bis zu einem gewissen Grad an Virulenz verloren hat, dann gelingt eine weitere Abschwächung häufig leicht. KOLLE und OTTO[34] erreichten mit einer an sich schon sehr wenig virulenten Kultur von MAASSEN durch dauernde Züchtung bei einer Temperatur von 40—41° eine beträchtliche Herabsetzung der Virulenz. Bei den von HETSCH[34] angestellten systematischen Untersuchungen zeigte sich, daß die künstliche Abschwächung der Virulenz bei Pestbazillen weit schwieriger ist als bei andern pathogenen Bakterien. Länger dauernde Züchtung bei höheren Temperaturen (40—50° C) hatte keinen Erfolg, ebensowenig die Züchtung aus dem Körper refraktärer Tiere (Frösche), dagegen gelang es durch Kultivierung in Nährbouillon, der Alkohol in der Menge von 0,5—5% zugesetzt ist; in kurzer Zeit wurde dadurch die Virulenz um das 200fache vermindert. Durch Züchtung in Alkoholbouillon und bei Temperatur von 41—43° ließ sich die Virulenz noch beträchtlicher herabsetzen Doch verhalten sich anscheinend die einzelnen Stämme in dieser Beziehung verschieden, auch erfolgte durch die Alkoholbouillon die Abschwächung der Virulenz nicht gleichmäßig für alle Tierarten; bei einigen Stämmen war die Virulenzherabsetzung für Ratten stärker, bei andern für Meerschweinchen.

Nach Bielonowsky[35] wirken Pestkulturen hämolytisch und zwar soll der Hämolysingehalt mit der Virulenz parallel gehen. Diese Hämolysine sind gegen Erhitzen sehr widerstandsfähig und werden nur durch Siedehitze zerstört.

Widerstandsfähigkeit.

Die lange Lebensdauer der Pestkulturen, die früher schon von N. K. Schultz u. a. auf 4 Jahre festgestellt war, geht auch aus der Beobachtung von Uriarte[36] hervor, wonach Pestkulturen noch nach $4^1/_2$ Jahren überimpfbar und virulent waren. Dagegen bleiben, wie Rosenau[36a] in Bestätigung früherer Versuche feststellte, die Pestbazillen an der Oberfläche trockener Gegenstände bei Temperaturen über 30° nicht lange lebensfähig, immerhin wurden in Reis noch nach 18 Tagen Pestbazillen lebensfähig gefunden und in Milch, Butter und Käse noch längere Zeit. In Wasser, das eine Spur organischer Substanz enthält, bleibt der Bazillus lange am Leben. Austrocknung bei Körperwärme tötet ihn in wenigen Stunden ab, in der Kälte kann er monatelang leben bleiben, auch wenn er ausgetrocknet wird. In feuchter Gartenerde hält er sich lange lebend, in Bettzeug und Kleidern, namentlich an den durch Eiter u. a. beschmutzten Stücken monatelang. Eine Übertragung durch Pakete und Handelsware ist indess nach Rosenau nicht zu fürchten. Jughilleri[35a] fand den Bacillus in sterilisiertem destilliertem Wasser bei einer Temperatur von 35° 60—75 Tage lebend und virulent, bei einer Temperatur von 18 und 20° 30—60 Tage, also eine längere Lebensfähigkeit, als von früheren Forschern gefunden wurde.

Die indische Pestkommission[21] prüfte die Lebensfähigkeit der Pestbazillen in den Eingeborenenhäusern, welche die Hauptquelle der Ansteckung in Indien bilden, in der Weise, daß große Mengen von Pestbazillen (350—600 ccm Bouillonkultur) auf den Fußboden verspritzt wurden; dieser ist entweder aus einer mit getrocknetem Kuhdung bedeckten Erde oder aus einem aus Sand und Kalk bestehenden Zement hergestellt; im ersten Falle blieben die Bazillen 48, im letzteren 24 Stunden infektionsfähig bei Verimpfung von Material auf empfängliche Tiere. Freilaufende Versuchstiere infizierten sich im ersten Falle nach 12, aber nicht mehr nach 24 Stunden, im letzteren nach 6, aber nicht mehr nach 12 Stunden; auch bei diesen Versuchen unter natürlichen Verhältnissen zeigt sich die Lebensfähigkeit der Pestbazillen als nicht erheblich.

Rogers[37] untersuchte die Wirkung der verschiednen **Desinfektionsmittel** zur Vernichtung der Pestbazillen in dem Lehmboden und dem gepflasterten Boden der Eingeborenenhäuser in Indien; bei Lehmboden wirkte nur 2 proz. Lösung von Phenol oder Sublimatlösung 1:500, beim gepflasterten Boden 1 proz. Phenol- und 1 promill. Sublimatlösung; alle andern Mittel, wie Mineralsäuren, Permanganat u. a. versagten, weil sie von den Bestandteilen des Bodens neutralisiert bzw. absorbiert oder sonst unwirksam gemacht werden.

Morphologie und Biologie des Pestbacillus.

Klein[38] unterscheidet zwei verschiedene Typen von B. pestis als Menschen- und Rattentypus. Der erstere vom Menschen stammende ist ein höchst virulenter Typus, der in jungen Kulturen eine zylindrische

Form zeigt und auf Gelatine Kolonien mit unregelmäßigen membranösen Rändern bildet. Der Rattentypus ist viel weniger virulent, zeigt im Nährboden Ovalkokkenformen und bildet auf Gelatine durchsichtige Kolonien. Die große Variabilität des Pestbacillus, die unter Umständen diagnostische Bedeutung hat, zeigte sich auch in neueren Untersuchungen. CACACE[39] beobachtete bei Zusatz von Kaliumchromat (0,01—0,05%) zu Bouillonkulturen Fadenbildung, die oft Streptothrix-Bildungen gleichen, bei Alkoholzusatz Ketten von kurzen Elementen, die bald ohne färbbare Substanz auftreten, bald abwechselnd helle und dunkle Streifen zeigen, bei Karbolsäure treten kokkenähnliche Formen auf. ZLATOGOROFF[40] kommt auf Grund eingehender Untersuchungen von 22 verschiedenen Stämmen zu dem Ergebniss, daß die Grundform des Pestbacillus innerhalb des Organismus die ovale ist. Der Polymorphismus der Bazillen nimmt nach dem Tode des Organismus zu; öfters zeigte sich ERNST-BABESschen Körnchenbildung, die besonders deutlich nach Fixation mit Osmiumsäuredämpfen und Färbung mit einer alten gesättigten wässerigen Methylenblaulösung sichtbar wird. Die GRAMsche Färbung ist stets negativ. Kapseln konnten bei entsprechender Färbung stets nachgewiesen werden. Das Temperaturoptimum liegt bei 30°; in Kalbsbouillon ist das Wachstum am üppigsten; es bilden sich dabei Flocken, die sich nur selten in der ganzen Bouillon verbreiten, wodurch sie oft eine Trübung der Bouillon vortäuschen können. Milch und zuckerhaltige Nährböden werden nicht verändert, Indolreaktion ist stets negativ; keine Kultur zeigte Beweglichkeit oder Sporenbildung.

Nach VOURLOND[42] läßt sich eine Differenzierung des Pestbacillus und des B. pseudotuberculosis rodentium durch das Wachstum auf Drigalski-Platten ermöglichen; während der Pestbacillus darauf rote Kolonien bildet und den Nährboden allmählich rot färbt wie das B. coli, sind die Kolonien des B. pseudotub. farblos und der Nährboden wird allmählich bläulich verfärbt wie durch den Typhusbacillus.

Nach VAN WESTENRIJK[41] ist die bipolare Färbung von verschiedenen Faktoren abhängig; die von der Oberfläche der Agarkulturen stammenden Bazillen färben sich deutlich, während die aus der Tiefe entnommenen meist gleichmäßig gefärbt sind und die ersteren an Größe übertreffen. Die Ursache dieser Verschiedenheit liegt, wie Versuche mit O und CO_2 ergaben, in dem reichlichen Sauerstoffzutritt bei den oberflächlichen und im O-Mangel bei den tiefen Kolonien. Bei Züchtung in CO_2-Atmosphäre bei 22—28° wachsen die Bazillen als plumpe dicke Coccobazillen, die an die auf 3proz. Kochsalzagar sich bildenden Involutionsformen erinnern und niemals bipolare Färbung, sondern im Gegenteil ungefärbte, bläschenähnliche Endteile zeigen. Die bipolare Färbung faßt VAN W. als das Resultat einer physiologischen Plasmolyse und eine Folge des Stoffwechsels auf; je stärker diese ist, um so stärker ist auch die Vakuolenbildung.

E. GOTSCHLICH[43] beobachtete bei Pestkulturen, die aus sehr chronischen Infektionen gewonnen waren, einmal bei der Katze, das zweite Mal aus einem vereiterten menschlichen Bubo merkwürdige M u t a t i o n e n; es gelang in beiden Fällen eine stabile Abart herauszuzüchten, die sich vor allem durch ein schnelles Wachstum auf der Agarplatte und durch Bildung ganz runder saftiger Kolonien ohne den charakteristischen gezähnelten Rand so sehr von echten Pestbazillen unterschied, daß man ohne Kenntniss der Herkunft der Kolonien überhaupt nie auf den Gedanken verfallen wäre, sie als Pestbazillen anzusprechen. Dazu kam das völlige

Fehlen jeder Virulenz und das sehr wesentlich modifizierte Verhalten bei der Agglutination; während echte Pestbazillen durch Pariser Serum etwa bei 1:1000 agglutiniert werden, lag die Grenze bei einer dieser Kulturen bei 1:150, bei Kontrollversuchen mit normalem Serum bei 1:20. Andrerseits agglutinierte das mit der atypischen Kultur von Kaninchen gewonnene Serum den homologen Stamm bis 1:1500 und echte Pestkulturen bis 1:150. Daß es sich um eine Reinkultur und nicht etwa um ein Gemenge von Saprophyten und echten Pestbazillen handelte, bewies, daß mit enormen Dosen lebender Kultur (5—10 ganze Kulturen subkutan, 1—2 Ösen intravenös) vorbehandelte Tiere gesund blieben; etwa vorhanden gewesene Pestbazillen hätten sicher eine tödliche Infektion verursacht. Drei dieser atypischen Kulturen fielen nach etwa zweimonatlicher Aufbewahrung im Eisschranke ganz plötzlich auf den alten Typus zurück und ergaben bei der erneuten Verimpfung auf Agar wieder virulente Pestbazillen. Diese wieder entstandene virulente Kultur zeigte bei der ersten Überimpfung nur noch eine leichte Abnormität (glattrandige Kolonien), aber auch dieses letzte abweichende Verhalten verschwand bei der nächsten Übertragung. Es war also durch Mutation eine vollkommen atypische Abart des Pestbazillus entstanden, die dann wieder auf den normalen Typus zurückfiel. GOTSCHLICH glaubt, daß der längere latente Aufenthalt im Organismus für das Entstehen solcher sprunghafter Mutationen der Krankheitserreger eine wesentliche Rolle spielt.

Nach SEGAWA[43a] wachsen die Pestbazillen am besten auf neutralem, schwach saurem oder schwach alkalischem Nährboden. Die Klebrigkeit am Nährboden wird desto geringer, je mehr die Reaktion des Nährbodens sich der Alkalizität nähert und je fester er ist. Die klebrige Eigenschaft der Pestbazillen auf sauren Nährböden hat einen großen Einfluß auf die Agglutination, indem das klebrige Sekret um die Bazillenleiber die Agglutination verhindert. Behandelt man eine Aufschwemmung klebriger Bazillen wiederholt mit alkalischer Kochsalzlösung, so werden sie von der klebrigen Hülle befreit und zeigen deutlichere Agglutination als vorher.

Diagnose.

Eine Zusammenstellung der Methoden für die bakteriologische Diagnose der Pest findet sich in der »Anweisung zur Bekämpfung der Pest«. Amtliche Ausgabe. Berlin 1902. J. Springer. S. 47—53.

Die Untersuchung des Blutes von Pestkranken hat auch nach den Untersuchungen der letzten Jahre große diagnostische Bedeutung. CALVERT[44] stellte durch alle vier Stunden wiederholte Untersuchung des Blutes Pestkranker fest, wann die Bazillen im Kreislauf erscheinen. Von 31 tödlich verlaufenden Fällen hatten Pestbazillen im Blut:

24	Stunden	vor	dem	Tode	31 = 100 %
48	»	»	»	»	15 = 48.39 »
72	»	»	»	»	8 = 25.8 »
96	»	»	»	»	3 = 9.68 »
120	»	»	»	»	1 = 3.22 »

Bei vier mit Genesung endenden Fällen wurden Pestbazillen im Blut gefunden; in einem der Fälle sogar 45 Tage lang. Die Zahl der im Blut gefundenen Pestbazillen war zuerst gering, nahm aber gegen das

Lebensende ständig zu und war bisweilen kurz vor dem Tode außerordentlich groß. Ausstrichpräparate und Kultur erwies sich als gleichwertig. Demgegenüber konnte EWING[45] bei der mikroskopischen Untersuchung im Frühstadium nur in 3%, bei der kulturellen dagegen in 40% Bazillen im Blute nachweisen; kurz vor dem Tode gelang es in 90% und nach dem Tode in allen Fällen. Auch nach den Erfahrungen der englschen Pestkommission[24] ist die mikroskopische Blutuntersuchung ungenügend, sondern stets das Kulturverfahren notwendig. Von 28 untersuchten Kranken wurden bei 5 in Genesung übergehenden und bei 7 tödlich verlaufenden Fällen keine, dagegen bei den übrigen 16 tödlichen Fällen zahlreiche Bazillen schon im Frühstadium gefunden; die Zahl wechselte aber zu verschiedenen Zeiten und schwankte zwischen weniger als einer und mindestens einer Million in einem ccm Blut; in einem Falle wurden 81 Stunden vor dem Tode mindestens 10000 Bazillen pro ccm gefunden. Bluntuntersuchungen an infizierten Ratten ergaben, daß kurz vor dem Tode bis gegen 100 Millionen Keime in 1 ccm sich finden; ein Insekt, das kurz vor dem Tode Blut saugt, nimmt also zahlreiche Pestbazillen auf. Im Harn der infizierten Ratten fanden sich nur bei einem Teil der Tiere (29%) Pestbazillen und stets in viel geringerer Menge als im Blute. Der Kot der Pestratten erwies sich als wenig infektiös und scheint nach den Anschauungen der Kommission nur eine geringe Rolle bei der Verbreitung der Rattenpest zu spielen.

Bei der Untersuchung von Leichenmaterial ist auf die schon von früheren Forschern beobachtete Degeneration der Pestbazillen zu achten; nach GOLDBERG-SLATOGOROW[46] haben die Bazillen schon nach wenigen Tagen kugelförmige Gestalt und zwar um so schneller, je niedriger die Außentemperatur; bei 30—35° C sind die Pestbazillen bis zu 5 Tagen, bei 0° bis zu 140 Tagen nachweisbar.

Zur Identifizierung von den bei der Züchtung erhaltenen Kulturen ist nach allgemeinem Urteil die Agglutination mit Pestserum, am besten mit Pariser Trockenserum notwendig. Nach den Untersuchungen von KOLLE[34] wirkt das Serum streng spezifisch, eine Gruppenagglutination mit pestähnlichen Bakterien tritt nicht ein. Zur Beobachtung der Agglutination wird eine möglichst homogene Aufschwemmung zweitägiger Agarkulturen in Bouillon oder 0,8proz. Kochsalzlösung hergestellt; es empfiehlt sich ein Vergleich mit normalem Pferdeserum und die Kontrolle mit einer echten Pestkultur. Nach SEGAWA[43a] wird die eine gleichmäßige Aufschwemmung oft verhindernde klebrige Beschaffenheit der Kultur, wie schon erwähnt, durch Behandeln mit alkalischer Kochsalzlösung aufgehoben. Die Prüfung der Agglutination erfolgt am besten makroskopisch oder nur mit Hilfe der Lupe, die Probe wird bei Bruttemperatur eine halbe Stunde lang ruhig stehen gelassen. Nach AUJEZKI und WENHARDT[47] eignet sich auch der Haffkinesche Impfstoff zur Agglutinationsprobe, doch ist die Reaktion mit lebenden Bazillen deutlicher. SHIBAYAMA[48] beobachtete bei Untersuchung von 39 verschiedenen Pestkulturen, daß durch das gleiche Serum die verschiedenen Stämme in ganz verschiedenem Maße (1 : 25 — 1 : 600) agglutiniert werden. Diese Unterschiede treten besonders bei 32° ein; es zeigte sich, daß die schwer agglutinierbaren Stämme (1 : 50) eine zähe fadenziehende Beschaffenheit, die leicht agglutinierbaren (1 : 600) dagegen wenig schleimig sind. Kulturen, die bei 32° wenig schleimig und leicht agglutinierbar waren, werden bei Wachstum bei 37° stark schleimig und wenig agglutinierbar; andrerseits bewirkt längeres Wachstum im

Eisschrank (drei Tage bei 6—8°) eine Abnahme der schleimigen Beschaffenheit und eine Zunahme der Agglutinabilität; ebenso bewirkte mehrfaches Auswaschen der Kulturen mit physiologischer Kochsalzlösung bessere Agglutination. Ein Zusammenhang zwischen stärkerer Virulenz und schwerer Agglutinierbarkeit war nicht festzustellen; vielmehr hängt diese ausschließlich von der Beschaffenheit der Kultur und diese wieder von der Wachstumstemperatur ab.

Untersuchung von Rattenkadavern.

Bei der Gefahr der Übertragung der Pest durch Ratten ist eine genaue Untersuchung der gefundenen toten Ratten von der größten Bedeutung, namentlich ist dies bei Schiffen notwendig. In Hamburg werden alle aus verdächtigen Häfen einlaufenden Schiffe genauestens auf tote Ratten untersucht und diese im Hygienischen Institut von Hamburg einer bakteriologischen Prüfung auf Pestbazillen unterworfen. Nach Kister und Schuhmacher[49] wurden in den Jahren 1899—1905 siebenmal Schiffe mit Pestratten angetroffen mit im ganzen 75 Pestratten und mit einer mit Pest behafteten Maus. Im Jahre 1905 wurden 1205 Rattenkadaver untersucht und auf vier Schiffen mit Pestbazillen behaftete Ratten festgestellt. Da es sich oft um faule Kadaver handelt, ist die Feststellung der Pestbazillen oft sehr schwer. Der makroskopische und der mikroskopische Befund ergibt keine Resultate und auch das Kulturverfahren läßt oft im Stich, nur der Tierversuch gibt hier den Ausschlag. Aber auch dieser macht große Schwierigkeiten, wie aus den Beobachtungen der letzten Jahre hervorgeht.

Zlatogaroff[50] stellte eingehende Versuche darüber an, wie lange sich in faulenden Kadavern von Meerschweinchen, die bei verschiedenen Temperaturen gehalten wurden, Pestbazillen durch den Tierversuch bei Meerschweinchen nachweisen lassen; die Verimpfung des Leichenmaterials erfolgte subkutan, kutan, pernasal, in die Konjunktiva und durch Verfütterung. Die Außentemperatur spielte dabei die Hauptrolle; bei 30 bis 37° waren Pestbazillen schon nach 7 Tagen nicht mehr nachzuweisen, bei 12—18° nach 28, bei 3—4° nach 109 und in gefrorenen Kadavern nach 140 Tagen. Der Nachweis gelang bei 4° nach 41—102 Tagen, bei 12—15° noch am 19., bei 43° nur noch am 2. Tage. Bei frischen oder wenig verwesten Kadavern war die subkutane und intraperitoneale Infektion am brauchbarsten, nach 1—3 Tagen erliegen die Tiere der Infektion. Bei stark und bei total verwesten Kadavern führte die pernasale Verimpfung oft zum Ziel. Durch Gefrieren gelang es in einem Gemisch von Pestbazillen und Fäulnisbakterien die Wirkung der letzteren aufzuheben, durch Verimpfung dieses Materials entstand eine reine Pestinfektion, während bei Verimpfung von nicht gefrorenem Material die Meerschweinchen an putrider Infektion zugrunde gingen. Durch Einwirkung konstanter niedriger Temperatur oder Gefrierenlassen hielten sich die Pestbazillen 140 Tage.

Auch Maassen[8] fand, wie schon früher erwähnt, bei der Untersuchung von faulenden Kadavern den Tierversuch dem Kulturverfahren weit überlegen und zwar ließ die sonst so brauchbare kutane Verimpfung an Meerschweinchen öfters im Stich, wo die subkutane noch Erfolge hatte; dasselbe beobachtete Otto[9]; bei Verfütterung waren die Resultate am ungünstigsten. Nach den Erfahrungen im Hamburger Institut

(DUNBAR und KISTER[51], KISTER und SCHUHMACHER[49]) gibt die kutane Meerschweinchenimpfung gute Resultate, wenn die in dem Impfmaterial enthaltenen Bakterien hinreichend virulent sind, dagegen versagt sie häufig, wenn es sich um fauliges Material handelt, in dem die Pestbazillen abgeschwächt sind. Die von ZLATOGAROFF bei solchem Material empfohlene pernasale Impfung von Ratten ergab wenig befriedigende Resultate. Übrigens erliegen auch Ratten der Pest bei kutaner Impfung durch Einreibung des Materials auf die unverletzte Haut, am besten an der von den Haaren durch sorgfältiges Abschneiden befreiten Schwanzwurzel, allerdings auch nur, wie bei der kutanen Impfung der Meerschweinchen, wenn es sich um virulentes Material handelt. Mit anderen Bakterien gelang eine kutane Infektion nicht, sodaß diese Methode eine wertvolle Ergänzung der übrigen bildet.

Bei der Wichtigkeit der Rattenpestdiagnose und der großen praktischen Erfahrung des Hamburger Hygienischen Instituts wird eine genaue Wiedergabe des Ganges der Untersuchung pestverdächtiger Kadaver, wie er in Hamburg nach KISTER[52] durchgeführt wird, von allgemeinem Interesse sein.

Werden mehrere Kadaver zugleich eingeliefert, so werden diese sämtlich zunächst eröffnet. Der nach dem mikroskopischen Befunde verdächtigste Kadaver wird zuerst weiter untersucht. Von den Lymphdrüsen (es kommen in Frage: Unterkieferdrüsen, Inguinaldrüsen, Mesenterialdrüsen, retroperitoneale Lymphdrüsen), sowie von Milz, Leber und Lunge werden Aussaaten auf trockene Agarplatten und auf Gelatineplatten angesetzt, derart, daß mit derselben Schnittfläche des betreffenden Organstückes mehrere parallele feine Striche auf die Nährbodenoberfläche gezogen werden (zur Gewinnung oberflächlicher charakteristischer Kolonien, KOSSEL-OVERBECKsche Schleifen). Die Platten werden bei 32° bzw. 23° bebrütet. Bei fauligem Materiale werden weitere, in derselben Weise angelegte Agarserien bei 23° und bei Eisschranktemperatur aufbewahrt. (Eine vorherige Verdünnung des Materials in Bouillon hat sich nicht bewährt.) Unter Umständen werden auch andere Nährböden, LÖFFLERS Blutserum und zuckerhaltige Nährböden (ersteres empfiehlt sich, wenn pestähnliche Bakterien nahezu in Reinkultur vorhanden zu sein scheinen, da die Pestbakterien auf diesem Nährboden am üppigsten wachsen, letztere sind von Vorteil zur Unterscheidung von Bakterien der Paratyphusgruppe), ferner Salzagar und Bouillon herangezogen. Die mikroskopische Untersuchung erstreckt sich auf die Untersuchung der Ausstrichpräparate sämtlicher genannten Organe im Färbepräparate (kurze Fixierung mit Ätheralkohol āā, Färbung mit LÖFFLERschem Methylenblau) und im hängenden Tropfen. Finden sich pestverdächtige Stäbchen, so werden auch Organausstriche nach Gram gefärbt. (Die meisten pestähnlichen Fäulnisstäbchen färben sich allerdings auch nicht nach Gram.) Werden in einem Organe zahlreiche, bei der mikroskopischen Untersuchung sich wie Pestbakterien verhaltende Polstäbchen nachgewiesen, so wird direkt mit dem Organsafte, indem zu einem Tropfen desselben ein Tropfen entsprechend verdünnten Pestserums zugesetzt wird, eine orientierende Agglutination im hängenden Tropfen ausgeführt. Erscheint nach dem Ausfalle der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der Fall als »verdächtig«, so werden folgende Tierversuche angestellt. Mit dem Organe, welches die meisten pestverdächtigen Bakterien enthält, werden geimpft: eine Ratte durch Einspritzung von 2 ccm, eine Ratte durch Einspritzung von 1 ccm, eine Ratte durch Einspritzung von 0,5 ccm Organaufschwemmung unter die Haut, eine Ratte mit einem Organ-

stückchen in eine Hauttasche, eine Ratte kutan an der Schwanzwurzel, ferner ein Meerschweinchen mit einem Organstückchen in eine Hauttasche und zwei Meerschweinchen kutan auf die mittelst Schere von Haaren befreite Bauchhaut. Die Impfung von drei Ratten mit abgestuften Mengen empfiehlt sich, um einerseits bei Vorhandensein weniger oder wenig virulenter Pestbakterien Aussicht auf Erfolg zu haben, andrerseits um nicht durch die Mitwirkung allzu zahlreicher Fäulnisbakterien den Sektionsbefund zu trüben. Die Impfung in die Hauttasche und die kutane Impfung bei Meerschweinchen ist gerade bei faulem Materiale unentbehrlich, nur gehen die Meerschweinchen in der Regel später ein als die Ratten. Die kutan geimpfte Ratte bleibt allerdings manchmal am Leben, geht sie aber ein, so wird sie eine besondere Stütze für die Diagnose abgeben. Bei der Impfung der Ratten bedient man sich eines Impfdeckels, welcher in der Mitte ein durch Schieber verschließbares rundes Loch besitzt. Durch dieses wird der mit einer kräftigen Rattenzange gefaßte Schwanz der Ratte hindurchgezogen. Nach der Impfung wird die Ratte fallen gelassen und der Impfdeckel mit dem Käfigdeckel vertauscht. Die Meerschweinchen werden bei der Impfung mit der Hand gehalten. In derselben Weise werden die weiteren eingelieferten Rattenkadaver des betreffenden Falles untersucht, nur werden die Tierversuche, soweit es angängig erscheint, eingeschränkt oder auch ganz unterlassen. In der Regel konnte sofort nach der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der betreffende Rattenkadaver als verdächtig oder unverdächtig bezeichnet und die gestellte Diagnose alsbald durch die weitere Untersuchung (Kulturen, Agglutination, Tierversuch) bestätigt werden. In einer Reihe von Fällen aber waren mit der Beurteilung des Falles, sei es bezüglich der vorläufigen oder bei der endgültigen Diagnose, Schwierigkeiten verknüpft. Diese können darin bestehen, daß durch den pathologisch-anatomischen Befund der Ratten oder durch das pestähnliche mikroskopische Bild bei einem negativen Falle eine Rattenpest vorgetäuscht wird, oder daß es sich tatsächlich um Rattenpest handelt, die für eine definitive amtliche Diagnose erforderlichen Beweismittel aber infolge der Überzahl anderer Bakterien oder eines in irgend einer Hinsicht abweichenden Verhaltens der Pesterreger nicht mit der erwünschten Schnelligkeit erbracht werden können.

Auch bei Einhaltung dieses Untersuchungsganges kann, wie aus den Mitteilungen von Kister hervorgeht, die Diagnose der Rattenpest oft sehr schwierig sein; so kann der Tierversuch versagen, weil es sich um avirulente Pestbazillen handelt; dies tritt besonders dann ein, wenn die Pest unter den Ratten schon im Erlöschen begriffen ist und nur die eine oder die andere Pestratte übrig geblieben ist. Die Diagnose »Pest« kann demnach nicht unbedingt abhängig gemacht werden von dem Ausfall des Tierversuches; es könnte vielmehr der Fall eintreten, daß die definitive amtliche Diagnose auch ohne positiven Tierversuch abgegeben werden müßte. Nach Kister empfiehlt es sich, in solchen Fällen nicht die Diagnose etwa offen zu lassen, sondern das verdächtige Schiff wie ein mit Pestratten behaftetes zu behandeln, damit schon bei der Löschung die erforderlichen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden.

Pestähnliche Bakterien.

Die Diagnose der Rattenpest wird noch erschwert durch das offenbar gar nicht seltene Vorkommen von rattenpathogenen Bakterien, die morphologisch den Pestbazillen ähnlich sind und bei den Ratten pest-

ähnliche Veränderungen hervorrufen. Diese Bakterien gehören teils zu der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie, teils zu der des FRIEDLÄNDERschen Kapselbazillus. Die größte Pathogenität für Ratten zeigt der von DANYSZ und der von ISSATSCHENKO gefundene Bazillus, der deshalb auch für die Vertilgung von Ratten benutzt wird. KLEIN[52a] fand eine pestähnliche Bakterienart mit Polfärbung, die für Ratten, Mäuse und Meerschweinchen stark pathogen war (Bact. bristolense). R. O. NEUMANN[53] beobachtete bei einer Ratte, die plötzlich eingegangen war und bei der Sektion vergrößerte Milz, blutreiche Leber, vergrößerte Drüsen und außerordentlich starke Pneumonie mit vielen Petechien zeigte, eine Bakterienart mit Polfärbung und pestbazillenähnlichem kulturellem Verhalten, die für Kaninchen und auch für Mäuse pathogen war; Ratten gingen wohl durch Fütterung und durch Aspiration von geringen Mengen Bouillonkultur ein, aber nicht bei subkutaner und intraperitonealer Infektion, ferner ergab der Agglutinationsversuch mit Pestserum negatives Resultat, umgekehrt agglutinierte das mit der isolierten Bakterienart gewonnene Serum Pestkulturen nicht. Nach NEUMANN ist diese Stäbchenart dem Bazillus der deutschen Schweineseuche von SCHÜTZ und LOEFFLER nahe verwandt. SKCHIVAN[54] beobachtete bei der Rattenepizootie, die der Odessaer Pestepidemie voranging, bei den infolge Prämien eingelieferten Ratten öfters pestähnliche Erscheinungen, besonders Bubonen, die durch eine den Gruppen B. mucos. capsulat. und B. coli angehörige Bakterienart verursacht waren. Nach ZLATOGAROFF[50] ist der Pestbazillus und der Bac. pseudotuberculosis rodentium im mikroskopischen Präparat und durch die Kultur kaum zu unterscheiden, sondern nur durch den Tierversuch, da die Bazillen der Pseudotuberkulose nur für Kaninchen und Meerschweinchen pathogen sind. Durch das Pestserum werden beide agglutiniert, dagegen soll die Präzipitinreaktion, die kreuzweise Immunisierung und die Immunisierung mit Pestserum stets gute differentialdiagnostische Resultate ergeben. Die sorgfältigen vergleichenden Untersuchungen von Pestbazillen, Pseudotuberkulose-, Hühnercholerabazillen und B. suisepticus sind von ZLATOGAROFF in nebenstehender Tabelle zusammengestellt.

AUJEZKY[54a] beobachtete eine pestähnliche Rattenseuche unter den Versuchstieren des bakteriologischen Instituts, deren Erreger Kapselbazillen und zwar eine Varietät des FRIEDLÄNDERschen Rhinosklerombazillus waren. BYLOFF[54b] fand bei einer unter den Meerschweinchen des Laboratoriums spontan entstandenen Seuche mit Knötchenbildung in den Organen eine dem Pseudotuberkulosebazillus sehr ähnliche Bakterienart. Die Eingangspforte bildete der Verdauungstraktus, bei den spontan gefallenen Tieren zeigten sich die lymphatischen Apparate des Darmrohrs, sowie die benachbarten Lymphdrüsen am kräftigsten und in weiter vorgeschrittenen Fällen die Leber, die Milz und das Netz, dagegen nie die Niere affiziert. Andere rattenpathogene Bakterien aus der Gruppe der FRIEDLÄNDERschen Kapselbazillen wurden beschrieben von TOYAMA[54c], C. SCHILLING[54d], MILAN SACHS[55] und XYLANDER[56]. Der von DANYSZ zur Rattenvertilgung empfohlene Bazillus gehört ebenso wie der Ratinbazillus von G. NEUMANN zur Gruppe des B. coli, bzw. des Paratyphus. Dazu gehört auch die von TRAUTMANN[57] gefundene Bakterienart, die die Ursache einer unter den Versuchsratten des Hamburger Hygienischen Instituts manchmal seuchenhaft, öfters mehr vereinzelt auftretenden pestartigen Infektionskrankheit war. Eine Steigerung der Virulenz dieser Bakterienart durch Tierpassagen gelang bei weißen Ratten, aber die wilden

Morphologische und biologische Eigenschaften	Bacillus pestis Yersin	Bacillus pseudotuberculosis Pfeiffer	Bacillus der Hühnercholera	[illegible] Koch-Gaffky	Bacillus suisepticus
Wachstum auf Bouillon.	Keine Trübung, zarte Flocken.	Keine Trübung, grobe Flocken.	Trüben die Bouillon gleichmäßig.		
			Ketten aus zwei und mehr Gliedern.	Kokkenformen; Diplo- u. Streptokokken.	Sehr kurze Stäbchen zu zwei u. mehr daliegend.
	Nach 24 Stunden typische Streptobazillen.				
Größe in den Organen.	0,7—1,5 μ.	0,8—1,7 μ.	0,8—1,6 μ.	1,0—1,4 μ.	0,9—1,0 μ.
		Verflüssigen die Gelatine nicht.			
Wachstum auf Gelatine.	Wachst. nach 2—3 Tagen; Kolonien mit körnigem Zentrum u. homogener Peripherie, die in allen Regenbogenfarben spielt.	Nach 1—2 Tagen Kolonien mit ausgebuchteten Rändern, dunklem Zentrum, heller Peripherie.	Nach 24—48 Stunden Kolonien mit braunem Zentrum und ausgebuchtetem Saum.	Nach 3 Tagen. In Stichkulturen nagelförmiges Wachst.; in Plattenkult. Kulturen m. dunkl. Zentrum u. gelber Peripherie.	Nach 2—3 Tagen. In Stichkulturen nicht konfluierende, punktförmige Kolonien.
Wachstum auf Agar-Agar.	Zähflüssige, glänz. Membran; Saum der Kolon. ausgebuchtet.	Ölige, halb durchsichtige Membran.	Dünne, graue Membran.	Scharf umgrenzte Kolonien mit gelber Peripherie.	Weißliche, glänzende, durchsichtige Kolonien.
Wachstum auf Kartoffeln.	Nicht merkbares Wachstum.	Hellgelbe Membran	Kein Wachstum.	Wachst. b. + ° nicht unter 28—30° C; graue, glänz. Kol.	Kein Wachstum.
Wachstum auf Milch	Keine Koagulation.		Keine Veränderung.		Keine Koagulation; die Reaktion wird schwach sauer.
Beweglichkeit	Unbeweglich.				
Sporenbildung.	Fehlt.				
Färbung in Organen.	Bipolar.				
Gramsche Färbung	Fehlt.				
Indolreaktion.	Negativ.				
Natürliche Infektion	Mensch, Affe, Maus.	Mensch (?), Huhn, Kaninchen, Meerschweinchen, Hase.	Vögel, Kaninchen.	Kaninchen.	Schweine.
Künstliche Infektion.	Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen.	Hausmäuse, Kaninchen, Meerschweinchen.	Vögel, Kaninchen, Meerschweinchen.	Kaninchen, Meerschweinchen, Vögel. Erstere gehen nach 24 Stunden zugrunde.	Mäuse, Kaninchen, Kalb, Meerschweinchen, Huhn, Taube (weniger empfänglich).
Anatomisches Bild	Bubon. m. Infiltrat., Knötchen in Organen; Blutergüsse in d. serös. Häute.	Bubonen mit Infiltration, Knötchen in den Organen.	Septische Erscheinungen, Blutergüsse in die serösen Häute; schwarzes, flüssiges Blut; vergrößerte, dunkle Milz.		Fibrinöse Entzündung der serösen Häute.
Kreuzweise aktive u. passive Immunität.	Fällt negativ aus.				

Wanderratten (M. dekumanus) zeigten oft starke Resistenz und zwar, wie Trautmann annimmt, infolge früher bereits überstandener Infektionen mit gleichen oder verwandten Krankheitserregern; für die praktische Rattenbekämpfung kommt daher diese Bakterienart nicht in Betracht.

Kister und Schmidt[58] fanden bei einer Seuche, die unter den in den Hamburger Quaianlagen zum Rattenfang ausgesetzten Frettchen ausbrach, ein pestähnliches Stäbchen aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie, das für die gebräuchlichen Versuchstiere sehr pathogen war und Meerschweinchen auch bei kutaner Verimpfung tötete. Die Agglutination mit Pestserum verlief aber negativ. In diesem Falle hätte der Verdacht auf eine Infektion der Frettchen durch eine pestinfizierte Ratte entstehen können; ein auffallendes Rattensterben wurde aber nicht beobachtet; wodurch die Frettchen infiziert wurden, ließ sich nicht feststellen. Wichtig ist ferner, daß die Bazillen Meerschweinchen bei kutaner Impfung töteten, da ja diese Impfung neben der Agglutination das wichtigste Hilfsmittel bei der Pestdiagnose ist. Die Agglutination kann bei zähen Kulturen auch Schwierigkeiten machen. Bei der kutanen Verimpfung ist es notwendig, daß die Verreibung auf völlig unverletzter Haut erfolgt und zwar empfiehlt sich, da sowohl durch Rasieren wie durch Epilieren Gefäßzerreißungen entstehen, vorsichtiges Abschneiden der Haare mittels Schere. Bei der Diagnose der Rattenpest können diese verschiedenartigen Bakterien unter Umständen große Schwierigkeiten bereiten, in allen wichtigen Fällen ist daher der Tierversuch, das Kulturverfahren, die Agglutination der isolierten Bakterienart mit Pestserum und auch die Verimpfung dieser Bakterienart auf Versuchstiere, insbesondere die kutane Verimpfung auf Meerschweinchen und eventuell auch auf Ratten notwendig.

Bekämpfung.

In Indien hat die Pest in den letzten Jahren immer mehr um sich gegriffen. Nach einer Zusammenstellung in der Pestnummer der Indian med. Gazette[7] betrug die Zahl der Todesfälle

bis Ende	1897	57 965
	1898	118 103
	1899	134 102
	1900	91 627
	1901	273 679
	1902	577 427
	1903	851 263
	1904	1 022 300
	1905	950 863
Januar bis Ende April	1906	170 000.

Nach amtlicher Mitteilung betrug die Zahl der Todesfälle vom Dezember 1896 bis 31. März 1907 rund 5 012 000. Die starke Zunahme von 1902 ab ist auf die rasche und überaus starke Verbreitung der Seuche im Punjab zurückzuführen, das bis dahin fast ganz von der Seuche verschont war; die Zahl der Todesfälle betrug hier 1901 noch 18 870 und stieg 1902 auf 221 000 und 1903 auf 210 000. Die am meisten betroffenen Provinzen sind Punjab, Bengalen, Bombay, Agra und Oudh. Trotz aller Bekämpfungsversuche ist es nicht gelungen, die

Weiterverbreitung zu verhindern. Auch aus den neueren Statistiken geht hervor, daß die Zahl der Pesterkrankungen um so geringer ist, je reinlicher die Häuser und die Umgebung, je größer die körperliche Pflege der Bewohner und je besser ihr Ernährungszustand ist; nach der Statistik der letzten 5 Jahre in Bombay betrug die Zahl der Pesterkrankungen bei den niedrigen Hindukasten 53,7 ‰, bei den Brahminen 20,7, den Muhamedanern 13,7, den Parsis 4,6, den Juden 5,2, den Eurasiern 6,1 und den Europäern 0,8 ‰.

Von den Bekämpfungsmaßregeln ist nach allgemeinem Urteil eine Quarantäne von Personen, die keine Spur von verdächtigen Erscheinungen darbieten, völlig zwecklos. Dagegen ist eine Isolierung von Pestkranken, auch bei der einfachen, direkt an und für sich wenig infektiösen Bubonenpest notwendig, da daraus eine sekundäre Pestpneumonie sich entwickeln kann, die dann die Ursache einer Epidemie von Lungenpest werden kann (Gotschlich[1]). Da aber die Ratten die Hauptrolle bei der Übertragung spielen, und zwar auf dem Land- und dem Seeverkehr, so ist das Wichtigste eine systematische Vertilgung der Ratten auf den Schiffen und auf dem Lande, namentlich in den Hafenstädten, in die die Pest leicht eingeschleppt werden kann und zwar nicht nur beim Auftreten von Pestfällen, sondern ständig. Alle indischen Ärzte[7], auch Kitasato[7a] u. a. sind der Ansicht, daß die Bekämpfung der Pest hauptsächlich in der Rattenvertilgung besteht, doch macht diese bei der Bauart der Eingeborenenhäuser mit ihrem Schmutz oft sehr große Schwierigkeiten. In Indien werden Fangprämien auf eingelieferte lebende Ratten ausgesetzt, doch kam es dabei vielfach zu Betrug, indem von auswärts massenhaft Ratten importiert wurden. In Formosa wurden nach Mine[59] Prämien auf tote Ratten ausgesetzt und monatlich gegen 373 000 Stück getötet; bei der Hausratte fand sich in 1,1% Pest, bei den Wanderratten ganz selten. In Manila wurden nach Manson[60] in 6 Monaten 75 639 Ratten getötet; von den untersuchten waren 1,1% mit Pest infiziert. Mit der abnehmenden Pestmorbidität unter den Menschen verminderte sich auch die Zahl der Pestratten, doch wurden in Kobe und Osaka noch 6 Monate nach dem Erlöschen der Epidemien Pestratten gefunden (Kinyonn[61]), ein Beweis, wie wichtig die Rattenvernichtung ist.

Von den zur Rattenvertilgung empfohlenen G i f t e n kann nach den Erfahrungen von Nocht[62] nur der Phosphor empfohlen werden, weil phosphorhaltige Köder fast immer gern von den Ratten angenommen werden. Bei Strychnin und Arsen besteht die Gefahr, daß sich namentlich dort, wo man recht gewissenhaft und fleißig Gift legt, allmählich größere Mengen unverzehrten, aber wirksam bleibenden Giftes ansammeln, die Gütern beigemischt werden und zu unbeabsichtigten Vergiftungen von anderen Tieren und Menschen führen. Die anscheinend nur für Ratten giftigen und für Hunde, Katzen und andere Haustiere unschädlichen Meerzwiebelpräparate (Scilla maritima) müssen immer von ganz frischen Pflanzen bereitet sein. Von rattenfangenden Tieren kommen Hunde, Katzen, Frettchen und Mungos in Betracht, von denen namentlich Hunde und Frettchen sich eignen. Doch lassen alle diese Versuche oft im Stich, da die Ratten durch die Tiere verscheucht und bei Auslegen von Giftködern vorsichtig werden und auswandern. Ferner wurden zur Vernichtung der Ratten r a t t e n p a t h o g e n e B a z i l l e n aus der Gruppe der Paratyphusbazillen, der Bac. D a n y s z und der sog. R a t i n b a c i l l u s empfohlen. Diese Bazillen rufen

eine tödliche Intoxikation vom Darm aus hervor, doch nimmt nach den übereinstimmenden Beobachtungen von ABEL[63], MARKL[64], ROSENAU[65] und KOLLE[66] die Virulenz sehr bald von Tier zu Tier ab. Nichttödliche Dosen erzeugen eine Immunität gegen eine fernere Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis; da die Infektion von Ratte zu Ratte durch Anfressen infizierter Kadaver keine so große Rolle spielt, wie man früher annahm, so müssen von vornherein große Mengen Kulturmaterial ausgelegt werden. Bei den von KOLLE angestellten Laboratoriumsversuchen gelang es mit keinem der empfohlenen Bazillen mehr als 60% der Tiere zu töten, trotzdem man hier die Tiere zum Fressen der infizierten Brotstücke durch Hunger zwingen kann. In der Praxis werden diese Resultate wohl noch ungünstiger, weil die Tiere noch andere Nahrung nehmen können. Es gelingt mit den Bazillen nicht eine eigentliche Rattenepizootie zu erzeugen, weil sie erheblichen Virulenzschwankungen unterworfen sind und nicht in großen Mengen in den Organen der gestorbenen Tiere sich finden, so daß die solche Pestkadaver auffressenden Tiere sich keineswegs immer infizieren. Nach BAHR[67] sind die Ratten gegen den Danysz- und Ratinbazillus verschieden empfänglich; die Hausratte ist durchaus unempfänglich, die ägyptische in geringem Grade und die Wanderratte verschieden empfänglich; die Wanderratten von einem Ort waren sehr empfänglich: die von einem anderen gar nicht oder wenig. Dadurch lassen sich die widersprechenden und unsicheren Resultate erklären. TRAUTMANN[57] konnte mit seinen bei einer spontan auftretenden Epidemie unter den Versuchsratten isolierten Bakterienart aus der Paratyphusgruppe, wie erwähnt, eine Steigerung der Virulenz durch Tierpassagen wohl bei weißen Ratten erzielen, aber nicht bei den wilden Wanderratten, die oft starke Resistenz zeigen, wahrscheinlich infolge früher bereits überstandener Infektion mit gleichen oder verwandten Krankheitserregern. Für die praktische Rattenbekämpfung kommt diese Bakterienart daher auch nicht in Betracht, da selbst mit der virulentesten Kultur nur etwa 45–50% der Tiere starben, die anderen erkrankten infolge von erworbener Immunität nicht. Ähnliche Verhältnisse werden auch bei dem Danysz- und dem Ratinbazillus bestehen. Wie TRAUTMANN in Bestätigung der Untersuchungen von BAHR feststellte, gehören diese beiden Bakterienarten gleichfalls zur Paratyphusgruppe, weshalb diese wie der von ihm gefundene als B. enteritidis GAERTNER zu betrachten sind. Der Erfolg der Bakterienkulturen im Kampfe gegen die Ratten ist nach TRAUTMANN stets ein beschränkter, sind doch selbst bei Fütterungspest im allgemeinen nicht mehr als 45% Todesfälle unter Ratten zu erreichen. Außerdem ist die Verwendbarkeit infektiöser Bakterienkulturen dadurch erschwert, daß zur Zeit absolut menschenunschädliche Stämme noch nicht bekannt sind; von TROMMSDORFF[68] wurde auf die Pathogenität des Mäusetyphusbazillus für den Menschen hingewiesen, jedenfalls ist auch bei Verwendung dieser Rattenbazillen große Vorsicht nötig, da sie vielleicht auch zu einer Infektion beim Menschen führen können.

Demnach ist, wie KOLLE[66] mit Recht hervorhebt, die Rattenplage mit einem Verfahren allein nicht zu bekämpfen; viel wichtiger ist eine fortdauernde hygienische Assanierung, die Zerstörung der Brutstätten auf ländlichen Grundstücken in der Nähe der Ställe, auf den Höfen, in Misten usw. Unrat, in dem sich Ratten ansiedeln, ist von den Höfen zu entfernen, die Häuser vor dem Eindringen der Ratten durch Anbringen von Gittern zu schützen. Eine sehr wichtige Maßnahme für die

Beschränkung der Rattenvermehrung ist der Bau der modernen Kanalsysteme, die mit ihren glatten Wänden und oft großen Wassermengen den Ratten den Aufenthalt unmöglich machen. Auch die Erfahrungen in Ägypten (Gotschlich[1]) haben gezeigt, daß bei der Ausrottung der Rattenpest durch eine möglichst ausgedehnte (ganze infizierte Ortschaften umfassende) Desinfektion und allgemeine Sanierung eines Ortes sehr viel sich erreichen läßt.

In Indien werden nach Mayer[6] bei der Desinfektion der Räume die Maßnahmen auch auf die Insektenabtötung ausgedehnt, entsprechend der dort allgemein angenommenen Übertragung der Pest durch Flöhe. Bei der seitherigen Desinfektion mit Sublimat und Karbolsäure gelingt es nicht, Insekten zu töten; man bestreicht daher jetzt Fußböden und Wände mit Petroleumrückstand, einer zähen, bräunlichen Masse, die in den Lehmboden und die Kalkwände sehr leicht eindringt. Nach der Desinfektion von Räumen mit dieser Methode erkrankten darin umherlaufende Meerschweinchen nicht an Pest, bei Desinfektion mit Karbol oder Sublimat wurden sie dagegen infiziert.

Zur Vernichtung der Ratten auf Schiffen werden Gase benützt, namentlich das Clayton-Gas und das Nocht-Giemsasche-Gasgemisch. Das Clayton-Gas wird in einem von der englischen Firma Clayton konstruierten Apparat erzeugt, in dem bei sehr hoher Temperatur Schwefel verbrannt wird (Nocht[62], Kolle[66]). Das Gas, das neben schwefeliger Säure auch geringe Mengen Schwefelsäure enthält, wird mittels einer Ventilationsmaschine in die Laderäume eingeleitet; da das Gas schwerer als die Luft ist, so füllt es auch die unteren Teile des Schiffes aus. Durch eine stark reizende Wirkung auf die Schleimhäute wird es vom Menschen, z. B. von im Schiff zurückgebliebenen Personen leicht bemerkt, so daß sie auf die Gefahr aufmerksam werden und sich noch rechtzeitig flüchten können. Außer den Ratten tötet das Gas auch noch anderes Ungeziefer und hat bei mehrstündiger Einwirkung auch desinfizierende Wirkung, ferner wirkt es feuerlöschend. In England und Frankreich wird der Apparat viel benutzt. Das Gas schädigt trockene Ladegüter gar nicht, dagegen werden nach Nocht[62] frische Früchte, Blumen u. a. stark verändert; auch getrocknete Früchte, ferner Mehl und Fleisch nehmen große Mengen von schwefligsaurem Gas auf. Andere Waren, wie Wolle, nehmen das Gas zunächst in solchen Mengen auf, daß die rattentötende und desinfizierende Wirkung des Gases stark beeinträchtigt oder sogar aufgehoben ist. Ferner soll der Schiffskörper durch wiederholtes Räuchern angegriffen werden.

Der von Nocht-Giemsa[69] in Hamburg mit großem Erfolg benutzte Apparat erzeugt durch unvollkommene Verbrennung von Koks ein Gemisch von Kohlensäure (18 Vol. Proz.), Kohlenoxyd (4,95) und Stickstoff (77), das in die Schiffe eingeleitet wird. Der Apparat ist auf einem Leichterfahrzeug aufgestellt, der an das zu behandelnde Schiff längsseit gelegt wird. Das Gas riecht nicht, greift die Ladung nicht an und ist so giftig, daß es selbst in sehr kleinen Mengen sicher tötet; es verteilt sich leicht und dringt in sonst ganz unzugängliche Stellen in der untersten Ladung in genügender Menge; die Tiere werden sehr schnell gelähmt, so daß sie nicht mehr imstande sind, sich Stellen mit besserer Luft zu suchen. Auch unter den ungünstigsten Bedingungen im Schiffsraum werden die Ratten sicher getötet, wenn die Menge des eingeblasenen Gases die Hälfte des Kubikinhaltes des Schiffes beträgt und das Gas in dem Raum nach Abdichtung der Ventilatoren mindestens

zwei Stunden gelassen wird. Um das Gas aus den Räumen zu entfernen, werden die Ventilatoren und oberen Luken geöffnet und die Windhauben in den Wind gestellt. Bedenklich bei der Methode ist es, daß das Gasgemenge geruchlos und auch unsichtbar ist, so daß Unglücksfälle nicht ausgeschlossen sind. Das Betreten der mit Gas beschickten Räume ist daher erst gestattet, wenn es sich für die gegen CO sehr empfindlichen Mäuse unschädlich zeigt, welche in Käfigen in die zu prüfenden Räume hineingebracht und eine Zeitlang dort belassen werden. Desinfizierende Eigenschaften hat das Gasgemisch nicht, doch kann ein Teil des Gases mit Formaldehydgas gemischt werden, wodurch man neben der rattentötenden auch desinfizierende Wirkungen erreicht; dabei wird gleichzeitig auch das Gas von den etwa noch im Schiff befindlichen Personen rechtzeitig bemerkt. Zur Desinfektion der Laderäume von pestverseuchten Schiffen eignet sich nach KISTER und TRAUTMANN[10] frisch aus reinem Fettkalk hergestellte Kalkmilch, die in einem Sprayapparate auf alle Teile gleichmäßig verspritzt wird; wie die experimentellen Untersuchungen ergaben, werden Pestbazillen durch die einmalige Bespritzung mit 4proz. Kalkmilch in kurzer Zeit vernichtet: neuerdings wird in der Praxis eine 10proz. Lösung benützt.

Die übrigen sanitätspolizeilichen Maßnahmen, die bei einem pestverdächtigen Schiff in Hamburg getroffen werden, sind nach NOCHT[70] folgende: nachdem durch das Gasgemisch alle Ratten getötet sind, wird das Schiff entladen, alle unversehrten Säcke werden freigegeben, die mit Rattenkot beschmutzten erst nach 14tägigem Lagern, da die Pestbazillen rasch zugrundegehen. Die Arbeiter müssen sich strengen hygienischen Vorsichtsmaßregeln unterwerfen und werden täglich ärztlich untersucht.

Literatur.

1 E. GOTSCHLICH, Festschrift für R. Koch. Jena 1903. — 2 KOLLE und MARTINI, Deutsche med. Woch., 1902. — 3 TIRABOSCHI, Zeitschr. f. Hyg., 1904, Bd. 48. — 4 RABINOWITCH und KEMPNER, Deutsche med. Woch., 1903. — 5 BANNERMANN, Journ. of Hyg., 1906, vol. 6. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1907, Bd. 39. — 6 MAYER, Hyg. Rundsch., 1906, Bd. 16. — 7 Pest-Nummer der Indian Medical Gazette, 1906. — 7a KITASATO, Philippine Journal of Science, 1906. Ref. Münch. med. Woch., 1907. — 8 MAASSEN, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt, 1903, Bd. 19. — 9 OTTO, Festschrift für R. Koch. Jena 1903. — 10 KISTER und SCHUHMACHER, Zeitschrift f. Hyg., 1905, Bd. 51. — 11 SIMOND, Ann. Pasteur, 1898, vol. 12. — 12 NUTTALL, Zentralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 22 und Hyg. Rundsch., 1899, Bd. 9. — 13 GALLI-VALERIO, Zentralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27 u. 28, 1903, Bd. 33, Ref. — 14 KOLLE, Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36. — 15 TIDSWELL, Brit. med. Journ., 1903. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1904, Bd. 34. — 16 ZIROLIA, Zentralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, Orig. — 17 GAUTHIER und RAYBAUD, Rev. d'hyg., 1904, t. 25. — 18 TIRABOSCHI, Zeitschr. f. Hyg., 1904, Bd. 48. — 19 HERZOG, Ebd., 1905, Bd. 51. — 20 NOC, Arch. de Parasitologie, 1905, t. 9. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 38. — 21 THOMPSON, The Lancet, 1903. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 34. — 22 HANKIN, Journ. of Hyg., 1905, Vol. 5. — 23 LISTON, Pest-Nummer der Indian. Med. Gazette, 1906. — 24 Reports on Plague investigations in India. Journ. of. Hyg., 1906, vol. 6, No. 4 und Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1907, Bd. 39, Journ. of Hyg., 1907, vol. 7, No. 3. — 24a GALLI-VALERIO, Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1907, Bd. 39. — 25 HATA, Mitteil. der med. Gesellschaft in Tokio, Bd. 17. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 34. — 26 THOMPSON, Ref. Deutsche med. Woch., 1901. — 27 HUNTER, The Lancet, 1905. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 36. — 28 GOSIO, Rend. Accad. di Lincei, 1902, vol. 11. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 32.— 29 SCHOTTELIUS, Wiener med. Woch., 1903. — 30 FRANÇA, Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. 52. — 31 DÜRCK, 6. Supplementheft d. Beitr. zur pathol. Anatomie von Ziegler. Jena 1904. — 32 BERESTNEFF, Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1906, Bd. 38. — 33 OTTO, Zeitschr. f. Hyg., 1902, Bd. 41. — 34 KOLLE, HETSCH und OTTO, Ebd., 1904, Bd. 48. — 35 BIELONOWSKY, Arch. des Scienc. biol. de St. Petersburg, 1904,

Bd. 10. — 35a INGHILLERI, Ref. Baumgartens Jahresber., 1903. — 36 URIARTE, Compt. rend. de la soc. de biol., 1904. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 35. — 36a ROSENAU, Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35. — 37 ROGERS, Journ. of Hyg., vol. 5. Ref. Hyg. Rundsch., 1903. — 38 KLEIN. Report Med. Off. Soc. Gov. Board, 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904. — 39 CACACE, Giorn. dell' assoz. Napol. XII. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1904, Bd. 34. — 40 ZLATOGAROFF, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1904, Bd. 37. — 41 VAN WESTENRIJK, Ebd., 1906, Bd. 42. — 42 VOURLOND, Ebd., Bd. 40. 1906. — 43 E. GOTSCHLICH, Ebd., 1906, Ref., Bd. 38, Beilage S. 101. — 43a SEGAWA, Ebd., 1904, Ref. Bd. 36. — 44 CALVERT, Ebd., Ref., 1903, Bd. 33. — 45 EWING, Med. Record, 1903. Ref. Baumgartens Jahresber., 1903. — 46 GOLDBERG-SLATOGOROW, Wratsch. 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904. — 47 AUJEZKI und WENHARDT, Berl. klin. Woch., 1902. — 48 SHIBAYAMA, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1905, Bd. 38. — 49 KISTER und SCHUHMACHER, Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. 51. — 50 ZLATOGAROFF, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1904, Bd. 37. — 51 DUNBAR und KISTER, Ebd., Orig., Bd. 36. — 52 KISTER, Ebd., Orig., 1906, Bd. 41 und 42. — 52a E. KLEIN, Ebd., Orig., 1902, Bd. 32. — 53 R. O. NEUMANN, Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45. — 54 SKCHIVAN, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1903, Bd. 33. — 54a AUJEZKY, Ebd., 1904, Bd. 36. — 54b BYLOFF, Ebd., Orig., 1906, Bd. 51 u. 52. — 54c TOYAMA, Ebd., Orig., 1903, Bd. 33. — 54d C. SCHILLING, Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt, 1902, Bd. 18. — 55 MILAN SACHS, Zentralbl. f. Bakt.. Orig., 1902, Bd. 33. — 56 XYLANDER, Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt, 1906, Bd. 24. — 57 TRAUTMANN. Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 54. — 58 KISTER und SCHMIDT, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1904, Bd. 36. — 59 MINE, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1904, Bd. 8. — 60 MANSON, Med. Record, 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904. — 61 KINYOUN. Journ. of the Amer. med. Assoc., 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904. — 62 NOCHT. Vorlesungen für Schiffsärzte. Leipzig 1906. — 63 ABEL, Deutsche med. Woch., 1901. — 64 MARKL, Zentralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31. — 65 ROSENAU, Bull. of the Hyg. Laboratory, Washington 1901. Ref. Hyg. Rundsch., 1903. — 66 KOLLE, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, Bd. 9. — 67 BAHR, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1905, Bd. 39. — 68 TROMMSDORFF, Münch. med. Woch., 1904. — 69 NOCHT und GIEMSA, Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt, 1903, Bd. 20. — 70 NOCHT, Deutsche med. Woch., 1904.

Immunität.

Schutzimpfung.

Die Schutzimpfungen mit dem HAFFKINEschen Impfstoff wurden in Indien auch in den letzten Jahren in großem Maßstab durchgeführt; so wurden in Bombay in den letzten 4 Jahren über 200000 Menschen geimpft.[1] Auch die neueren Statistiken zeigen einen gewissen Erfolg, indem von den Geimpften nur ein Teil erkrankt und bei diesen die Erkrankung viel leichter verläuft, so daß die Sterblichkeit um die Hälfte bis ein Drittel herabgesetzt ist. HAFFKINE hält die Schutzimpfung nach wie vor für die wichtigste Bekämpfungsmaßregel der Pest, da die Desinfektion, die Isolierung und die Evakuation von Ortschaften allein in Indien nicht zum Ziele führen könne. Mit dem von der Deutschen Pestkommission angegebenen Impfstoff aus abgetöteten Kulturen wurden in Zanzibar bei dem letzten Pestausbruch 1906 mehr als 25000 Menschen geimpft.

JATTA und MAGGIORA[2] stellten vergleichende Versuche an Meerschweinchen und Ratten an über die Wirksamkeit verschiedener Arten von Pestimpfstoffen: dem von HAFFKINE, der Deutschen Kommission, eines in Italien hergestellten Impfstoffes und des von LUSTIG-GALEOTTI. In Übereinstimmung mit früheren ähnlichen Untersuchungen von KOLLE und OTTO[3] (vgl. Band 4, S. 936) war bei allen Arten eine deutliche schützende Wirkung nachzuweisen, die sich entweder durch Erhaltung des Lebens der Tiere oder durch Verzögerung des Todes äußerte. Bei den Ratten war die immunisierende Wirkung deutlicher als bei den Meerschweinchen. Die Wirkung entsprach stets der Menge des angewendeten

Infektionsmaterials; sobald dieses weit über die geringste tödliche Dosis hinausging, war keine Wirkung mehr vorhanden. Der Impfschutz stand auch im Verhältnis zu der eingeimpften Menge; die mit doppelter Menge geimpften Tiere waren besser geschützt. Die Impfung blieb wirkungslos, wenn die Tiere gleichzeitig oder bis zum 3. Tage nach der Impfung infiziert wurden.

Eingehende Untersuchungen von JATTA und MAGGIORA[2a] über die kombinierte Immunisierung mit Pestserum und abgetöteten Pestkulturen, die früher schon von CALMETTE und SALIMBENI, SHIGA, BESREDKA und KOLLE und OTTO (Bd. 4, S. 937) empfohlen worden war, an Ratten ergaben, daß der Impfschutz in derselben Zeit eintrat wie bei der Serumeinspritzung allein, daß also die Wirkung des Serums durch die Berührung mit den abgetöteten Kulturen nicht beeinträchtigt oder aufgehoben wird; ferner war auch ein längerdauernder aktiver Schutz bei den Tieren zu beobachten. Auch wenn das Serum 24 Stunden mit dem Impfstoff in Berührung gewesen war, hatte dieser noch immunisierende Wirkung; dasselbe war der Fall, wenn zunächst das Serum und 24 Stunden darauf der Impfstoff injiziert wurde. Demnach beeinträchtigen die beiden Stoffe Serum und Impfstoff weder bei längerer Berührung in vitro noch im Tierkörper ihre gegenseitige Wirkung. Auch KOLLE und HETSCH[4] fanden bei der Sättigung toter Pestkulturen mit Pestserum keine Abnahme des Wertes des Serums; es tritt also dabei keine Bindung der Ambozeptoren ein, während dies bei lebenden Kulturen stattfindet. Für die Praxis könnte daher diese kombinierte Immunisierung (Serumvakzination) unter Umständen in Betracht kommen, wodurch gleichzeitig ein rascher passiver Impfschutz durch das Serum und ein langdauernder aktiver durch den Impfstoff erzielt wird.

KOLLE und OTTO[4] versuchten eine aktive Immunisierung gegen Pest durch Vorbehandlung von Tieren mit pestähnlichen Bakterien aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie (Hühnercholera, Kaninchenseptikämie u. a.), doch gelang dies nur sehr selten. Nach Vorbehandlung mit großen Dosen lebender pestähnlicher Bakterien, wobei schwere und allgemeine Erkrankung der Immunisierungstiere eintrat, blieben nur wenige Meerschweinchen bei einer nachfolgenden Infektion mit Pestbazillen am Leben, und diese zeigten ziemlich erhebliche Erkrankungen, Bubonen und Infiltrate. Umgekehrt waren pestimmune Tiere nur ausnahmsweise gegen die Infektion mit pestähnlichen Bakterien geschützt. Diese in geringem Grade vorhandene Gruppenwirkung ist nach KOLLE wohl durch eine Verbindung der Resistenzwirkung mit der Wirkung gemeinsamer Rezeptorenapparate beider Bakterienarten zu erklären.

Schon früher hatten KOLLE und OTTO[3] festgestellt, daß die aktive Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen viel bessere Resultate gibt als die mit abgetöteten. Durch eine gleichzeitige Einverleibung von Serum und abgeschwächter Kultur waren die Erfolge selbst bei den hochempfänglichen Meerschweinchen noch günstiger. Wie schon erwähnt, läßt sich die Virulenz der Pestbazillen durch zwei- bis dreimonatliche Züchtung in Bouillon mit 0.5—5% Alkohol bei einer Temperatur von 41—43° C um das Hundert- bis Tausendfache herabsetzen. KOLLE[5] und STRONG[6] gingen zu Versuchen an Menschen über und zwar wurde eine Kultur benützt, deren Unschädlichkeit zuerst an 12 Meerschweinchen und 30 Affen geprüft war; obwohl den Tieren eine ganze Agarkultur eingespritzt wurde, ging keines an den Folgen der Impfung zugrunde. Die ersten Versuche am Menschen wurden in Manila bei zum Tode

verurteilten Verbrechern gemacht; es wurde mit $^{1}/_{100}$ Öse begonnen, die gar keine Erscheinungen machte, dann wurde die Dosis jedesmal bei einer neuen Versuchsperson gesteigert, bis eine ganze Agarkultur erreicht war. Im ganzen wurden 42 Personen mit diesen großen Dosen lebender Pestkultur geimpft, ohne daß irgendwelche Schädigung dabei beobachtet wurde. Die Reaktionen waren verhältnismäßig gering und nicht stärker als bei Einverleibung abgetöteter Kultur; die Temperatur stieg nach der Injektion langsam auf 38—39°, selten auf 40°; am folgenden Tag ging das Fieber wieder zurück und am dritten Tage war die Temperatur wieder normal. In der Gegend der Impfstelle trat am Tage nach der Impfung eine schmerzhafte Schwellung und Infiltration ein, die aber nach zwei bis drei Tagen wieder völlig zurückging; niemals trat Abszeßbildung auf. Das Serum von 29 genau geprüften Versuchspersonen zeigte spezifische Agglutinationswirkung auf frische virulente Pestbazillen und ausgesprochene Schutzwirkung im Tierversuch. Wie aus Versuchen an Affen hervorging, lassen sich die eingespritzten lebenden avirulenten Pestbazillen nur nach 6—8 Stunden nach der Injektion im subkutanen Gewebe nachweisen, von dieser Zeit ab beginnen sie zu verschwinden und die 24 Stunden nach der Injektion aus dem Gewebe angelegte Kultur blieb steril. Die Versuche mit diesen lebenden, abgeschwächten Pestbazillen, einem echten Pestvakzin, berechtigen also wohl zur Einführung dieser Impfung in endemischen Pestherden. Mit Recht warnen aber Kolle und Strong davor, beliebige abgeschwächte Kulturen für die Impfung beim Menschen zu verwenden, die nicht nach allen Richtungen auf ihre Unschädlichkeit und immunisatorische Kraft geprüft sind. Als Indikator kann das Meerschweinchen benutzt werden; Stämme, welche Meerschweinchen in der Dosis von zwei Agarkulturen nicht mehr zu töten vermögen, dürfen als hinreichend abgeschwächt zur Verwendung auch beim Menschen zugelassen werden.

Hueppe und Kikuchi[7] hatten bei der aktiven Immunisierung von Tieren mit den von Bail beschriebenen Aggressinen günstige Erfolge. Das aggressinhaltige Exsudat wird von Meerschweinchen gewonnen, denen Pestbazillen intraperitoneal eingespritzt wurden; die Bauchhöhle dieser Tiere enthält dickes eiteriges Exsudat. Die wiederholte subkutane Einspritzung dieses Exsudates schützte Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen vor der tödlichen Infektion mit Pestbazillen. Das Verfahren erinnert an das von Terni und Bandi schon im Jahre 1900 empfohlene (Band 4. S. 937), und Bandi[8] macht auch gegenüber den Bailschen Aggressinen und den damit von Hueppe und Kikuchi angestellten Immunisierungsversuchen Prioritätsansprüche geltend. Terni und Bandi verwendeten diese durch intraperitoneale Injektion von Pestbazillen bei Meerschweinchen gewonnenen Exsudate, weil diese die vereinte Wirkung der im empfänglichen Organismus gezüchteten Pestbazillen und der Reaktionsprodukte dieses Organismus gegen das Eindringen der Bazillen darstellen. Der Impfstoff wurde in Brasilien in großem Maßstabe, angeblich mit günstigem Erfolge bei Menschen angewendet.

Gosio[9] benützt zur Herstellung eines wirksamen Pestimpfstoffes möglichst junge und virulente Kulturen, die durch Züchtung in Glasgefäßen mit weitem Boden (Fernbachflaschen) in schwach alkalischer Bouillon erhalten werden. Durch Serum mit hohem Agglutinationstiter wird die Bakterienmasse niedergeschlagen, von der klaren darüberstehenden Flüssigkeit durch Abheberung oder mittels Scheidetrichter getrennt und durch Erhitzung auf 65° während einer Stunde unter

möglichster Schonung der wirksamen Stoffe abgetötet. Um zu prüfen, ob alle Keime abgetötet sind und ob die Sterilität des Impfstoffes nach der Verteilung in die Fläschchen erhalten geblieben ist, wird ein geringer Zusatz von Kal. tellurosum (1 : 100000 — 1 : 200000) zugesetzt, der die Entwicklung von Keimen durch Bildung schwarzer Wölkchen, besonders deutlich und schnell bei Hinzufügung von etwas Zucker anzeigen soll, während bei toten Kulturen keine Veränderung des Nährbodens eintritt.

Serumbehandlung.

Bei der Herstellung des Pestserums werden den Tieren anfangs abgetötete, später aber lebende hochvirulente Kulturen intravenös eingespritzt. Wie Carougeau[10] feststellte, fanden sich die eingespritzten lebenden Bazillen wenige Minuten nach der Injektion noch zahlreich im Blute; die Zahl nimmt aber ziemlich rasch ab, 10 Stunden, in einem Fall 20 und 40 Stunden nach der Einspritzung großer Dosen Kultur waren noch vollvirulente Bazillen im Blute nachweisbar; nach 48 Stunden waren aber stets alle Bazillen aus dem Blute verschwunden. Das 14 Tage nach einer Bazilleneinspritzung den Tieren entnommene Serum ist daher sicher nicht imstande, Pestbazillen zu übertragen, auch in großen Dosen nicht.

In Indien wird das Pestserum zur Schutzimpfung viel weniger benützt als der Haffkinesche Impfstoff, da die Dauer des Schutzes nur etwa 14 Tage beträgt und öfters schwere Allgemeinerscheinungen, namentlich Drüsenschwellungen beobachtet wurden, die viel unangenehmer waren als die Reaktionserscheinungen nach der Haffkineschen Impfung. Der passive Impfschutz durch Serum ist aber nach den Beobachtungen am Menschen und im Tierversuch ein sicherer, wenn auch kein absoluter. Zu therapeutischen Zwecken wurde das Pestserum auch in den letzten Jahren von Choksy viel angewendet; Choksy[11] nimmt neuerdings nur noch das Yersinsche Serum vom Institut Pasteur in sehr großen Dosen; er beginnt mit einer Einspritzung von 100 ccm und läßt dieser nach sechs bis acht Stunden eine weitere von 100 ccm folgen, wenn nötig noch eine dritte von 100 ccm nach derselben Zeit; in den beiden nächsten Tagen werden je 20—50 ccm morgens eingespritzt, so daß erwachsene Kranke bis zu 590 ccm (!) erhielten. Trotz dieser sehr großen Serumdosen waren die Erfolge nicht günstig. Die Statistik nach der »Alternativmethode«, wobei die Kranken, so wie sie in das Spital eintreten, abwechselnd gespritzt oder nicht gespritzt werden, ergibt eine Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten von 72,5%, bei den Nichtbehandelten von 82,3%, also nur einen Unterschied von 9,8%. Klinisch ließ sich meist eine rasche Herabsetzung der Temperatur und eine Besserung der subjektiven Symptome feststellen. Je früher die Behandlung eintrat, um so eher war ein Erfolg zu beobachten, wie dies auch experimentell beim Tierversuch festzustellen ist; daher waren die Resultate in der Privatpraxis bei besseren Patienten, wo die Behandlung früh eintritt, viel günstiger als im Krankenhaus, wo die Patienten zu spät zur Behandlung kamen; so war die Sterblichkeit bei den im Maratha-Pestspital im Jahre 1905 222 mit Serum Behandelten 62,1%, bei 106 Privatpatienten nur 43,3%. Bei den am ersten Krankheitstage mit Serum Behandelten betrug die Sterblichkeit 38,2, am zweiten 56,7, am dritten 58,2, am vierten 50,8, am fünften 62,9, am sechsten 60,0

und am siebenten 75%. Choksy, der wohl die größte praktische Erfahrung über das Pestserum besitzt, empfiehlt trotz der wenig günstigen Erfolge das Pestserum, da es sicher unschädlich und das einzige, einigermaßen wirksame Mittel ist, das sich besonders für die Privatpraxis eignet. Bei genügender Dosis wird das Leben der Kranken verlängert und manchmal auch gerettet. Nach den Erfahrungen von Cruz in Brasilien sind die Erfolge bei intravenöser Einspritzung großer Dosen des Serums besser.

Die ungenügende Wirkung des Pestserums ist nach allgemeinem Urteil dadurch bedingt, daß es keine oder nur geringe antitoxische, sondern nur antiinfektiöse Eigenschaften hat, während bei dem klinischen Bild der Pest die Intoxikation, wahrscheinlich durch Endotoxine hervorgerufen, die Hauptrolle spielt. Nach Terni[12] wird dieses Pesttoxin von den Bazillen im Lymphsystem, besonders in den Drüsen gebildet; ein wirksames Serum soll daher antibakteriell und antitoxisch sein; das Yersinsche Serum und das von Lustig durch Injektion von Bakterienproteinen hergestellte Serum ist nur bakterizid und überhaupt nur wenig wirksam; die geringe Wirkung zeigt sich in einer Anregung der Phagozytose, es wird dadurch nur eine Lebensverlängerung, aber keine Heilung erzielt. Terni immunisiert Tiere statt mit künstlicher Kultur mit Peritonealexsudat pestinfizierter Meerschweinchen oder Saft von Bubonen und zwar benützt er nicht die diesen Stoffen gegenüber wenig widerstandsfähigen Pferde, sondern Maultiere und Ochsen. Das so gewonnene »polyvalente« Serum hat angeblich antibakterielle und antitoxische Eigenschaften, die sich besonders äußern gegen die in den primären Bubonen vorhandenen Pesttoxine. Dieses Serum wurde in Brasilien und in Indien angewendet, doch waren die Resultate gleichfalls nicht günstig. In Brasilien betrug die Sterblichkeit bei acht mit Ternischem Serum Behandelten 37,5%, bei 20 mit Yersinschem Behandelten 40%.

Nach einer Zusammenstellung von Bannermann[13] und Terni ergaben die verschiedenen in Bombay verwendeten Serumarten im Vergleich zu den Nichtbehandelten folgendes Resultat:

	Mit Serum behandelte Fälle				Kontrolle				Durchschnitt der Tage über die normale Dauer der Krankheit hinaus in den mit Serum behandelten Fällen
	Fälle	Tote	Geheilte	Sterblichkeit in Proz.	Fälle	Tote	Geheilte	Sterblichkeit in Proz.	
Yersinsches Serum vom Institut Pasteur	226	168	58	74,33	231	163	68	70,56	3,38
Lustigsches Serum	608	436	172	71,71	609	482	127	79,14	1,13
Ternisches Serum	110	89	21	80,90	110	90	20	81,81	0,34
Brazilsches Serum	70	58	12	82,85	70	60	10	85,71	0,31

Nach dieser Tabelle haben alle vier verschiedenen Serumarten keinen Erfolg und Terni empfiehlt daher, da wir zur Zeit ein wirksames Se-

rum nicht besitzen, die chirurgische Behandlung, die Exstirpation des Bubo; er geht dabei von der Erwägung aus, daß der Pestbazillus in den Lymphgefäßen keine günstigen Entwicklungsbedingungen findet und daß nur in den Drüsen sich der wirkliche Infektionsherd bildet. Die Infektion der Drüse geht vom Sinus aus und entwickelt sich aus einem oder mehreren Bazillenherden, die allmählich die Masse des Parenchyms überfluten; der Übergang der Bazillen aus der Drüse in die Blutbahnen mittels Läsion der Gefäßwand erfolgt erst sehr spät und die Drüse stellt daher einen wirklichen Filter dar. Durch die möglichst frühzeitige Exstirpation des primären Bubos, die leicht eventuell unter Narkose auszuführen ist, wird die primäre Lokalisation der Bazillen im Organismus und damit der Ausgangspunkt der allgemeinen Infektion zerstört. Man soll nach Terni nicht die Eiterung des Bubo abwarten, da um diese Zeit schon viel Toxin gebildet ist; die einfache Inzision des Bubo hat nicht dieselbe Wirkung. Außerdem empfiehlt Terni Kompressen mit Sublimat und die Einspritzung von 1‰ Sublimat in und um die Masse des Bubo, besonders wenn man von der umgebenden Geschwulst eine Mischinfektion von Streptokokken vermutet; ferner soll man trotz der chirurgischen Behandlung Serum einspritzen oder die von Baccelli empfohlene intravenöse Injektion von 1‰ Sublimat versuchen. Die Erfolge dieser chirurgischen Behandlung im Pestspital zu Rio de Janeiro während der Epidemie 1900/01 waren anscheinend sehr günstig; bei einer Zahl von 642 Operierten betrug die durchschnittliche Sterblichkeit nur 10—15%, je nach den Fällen in bezug auf die Zahl und Lokalisation der Bubonen und den Zeitpunkt der Behandlung. Die meisten Todesfälle ereigneten sich unter den Kranken mit mehr als fünf Krankheitstagen, bei denen die allgemeine Infektion schon zu vermuten war; die Operation wurde aber in allen, auch in den schwersten Fällen ausgeführt. Klinisch ließ sich nach der Operation ein Abfall des Fiebers und Verschwinden aller Symptome der Intoxikation (Delirien, Tachykardie, Dyspnoe) feststellen. Zur Demonstration der Wirkung wurde bei Doppelbubonen die Exstirpation nur eines Bubos ausgeführt und zugleich Serum angewendet. Die Besserung der Kranken war sofort augenscheinlich, aber in den folgenden Tagen stieg die Temperatur wieder auf 39° und die Delirien und die Tachykardie dauerten fort. Wenn die Kur mit der Exstirpation des zweiten Bubos vervollständigt wurde, hörten in wenigen Stunden die Erscheinungen der Intoxikation auf und der Kranke befand sich in völliger Rekonvaleszenz. Auch Kitasato[13a] empfiehlt die frühzeitige Exstirpation des primären Bubo verbunden mit Serumbehandlung als die aussichtsvollste Behandlungsart; es ist nur zu hoffen, daß die günstigen Ergebnisse dieser mit unseren seitherigen Anschauungen vielfach in Widerspruch stehenden Behandlungsmethoden der Pest auch bei der Nachprüfung bei schweren Epidemien sich bestätigen.

Mallauah[14] machte therapeutische Versuche mit Organen von Tieren, die längere Zeit mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt und mit einer großen Dosis virulenter Kultur nachgeeimpft worden waren. Wenn die Tiere sich von diesem Eingriff erholt hatten, was meist nach 15 Tagen der Fall war, wurden sie getötet, die Organe (Drüsen, Leber, Milz und Nebennieren) herausgenommen, steril zerrieben und bei 47° 3 bis 6 Tage lang über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet; das trockene Material wurde dann zu feinem Pulver zerrieben. Zur Prüfung der Wirksamkeit wurden Tiere mit Pest infiziert und dann mit abgestuften

Mengen des Organpulvers behandelt. Bei grauen Ratten war bei subkutaner und Hauttaschenimpfung, bei weißen Ratten und Meerschweinchen bei kutaner Impfung ein Erfolg in 50—75% der Fälle zu verzeichnen, dagegen niemals bei subkutaner Impfung der weißen Ratten und Meerschweinchen, wahrscheinlich infolge der größeren Empfindlichkeit dieser Tiere. Die verwendete Dosis dieses Impfpulvers betrug bei grauen Ratten mindestens 100 mg, bei weißen Ratten und Meerschweinchen mindestens 150 mg, von einem mittelgroßen Kaninchen können etwa 28 g Organpulver gewonnen werden.

Über die Art und Weise, wie das Pestserum wirkt, war von Markl[15] (Bd. 4, S. 966) durch Versuche an Ratten festgestellt worden, daß bei virulenten Kulturen die Bazillen unter der Einwirkung des Serums von Leukozyten aufgenommen werden, während avirulente Bazillen ohne Beteiligung der Leukozyten vom Serum aufgelöst werden; in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen verhalten sich Kulturen von mittlerer Virulenz. Bei aktiv immunisierten Ratten werden die Pestbazillen vorwiegend durch Bakteriolyse beseitigt, wenn die Immunität hoch ist, durch Phagozytose, wenn sie gering ist. Ausschlaggebend ist der Grad der Immunität bzw. das Verhältnis zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Kultur, oder die relative Widerstandsfähigkeit des Organismus; ist diese groß, so kommt es vorwiegend zur Auflösung von Bazillen, ist sie gering, dann prävaliert die Phagozytose. Kolle[4] konnte diese Beobachtungen bestätigen. Nach Löhlein[16] wurden nicht nur schwachvirulente, sondern auch hochvirulente Pestbazillen in vitro durch sorgfältig gewaschene weiße Blutkörperchen der empfänglichen Versuchstiere, der Meerschweinchen und Ratten, aufgenommen; die Phagozytose war nicht abhängig von der opsonischen Einwirkung normaler oder spezifischer Sera, doch wurde in Übereinstimmung mit Markl die stärkste Entwicklungshemmung da beobachtet, wo Immunserum und Leukozyten zusammen wirksam waren; eine völlige Vernichtung der in diese Mischung eingebrachten Keime trat aber nicht ein. Bei Injektion von Pestbazillen in die Bauchhöhle von Ratten oder Meerschweinchen beobachtete man zunächst ein rasches Verschwinden aller zelligen Elemente, sowohl der tierischen wie der bakteriellen; eine Auflösung der Keime ließ sich dabei nie nachweisen. Eine sehr große Zahl der Keime fand sich in großen einkernigen Zellen des Netzes eingeschlossen, andere an den verschiedenen Teilen der Bauchwände. Bei länger überlebenden Tieren fand sich nach Ablauf dieser »negativen Phase« ein mehr oder weniger lebhaftes Zuströmen von Leukozyten in die Bauchhöhle und ferner das Auftreten von Pestbazillen, die sich morphologisch deutlich von den injizierten unterschieden; sie waren im Gegensatz zu den ersteren, die außerordentlich klein und fast kugelig gestaltet sind, breiter und und vor allem länger, deutlich stäbchenförmig und zeigten schon bei Anwendung der gewöhnlichen Färbemittel sehr deutliche breite Kapseln. Diese Pestbazillen der zweiten Generation wurden von den polynukleären Leukozyten nicht mehr aufgenommen oder doch in verschwindend geringem Maße; sie vermehrten sich unaufhaltsam bis zum Tode der Tiere. Über die Ursache des Ausbleibens der Phagozytose sind die Versuche nicht abgeschlossen worden; eine Schädigung der Leukozyten liegt nicht vor, doch konnte in der Bauchhöhle der Meerschweinchen kurz nach Injektion von Pestserum Phagozytose der Keime zweiter Generation neben deutlicher Agglutination festgestellt werden.

Die Wirkung des Pestserums beruht also offenbar nicht allein auf dem Vorhandensein von Bakteriolysinen, wenn diese auch im Tierversuch nachweisbar sind. Kolle und Hetsch[4] stellten daher weitere Versuche an, inwieweit das Pestserum sich in seinen anderen Eigenschaften verhält im Vergleich zu den rein bakteriziden Seris, dem Cholera- und Typhusserum, bei denen die bakteriziden Eigenschaften sich nicht nur im Tierversuche, sondern auch in vitro feststellen lassen. Aber bei den Versuchen in vitro und der Versuchsanordnung von E. Neisser und Wechsberg ließ sich keine bakterizide Wirkung feststellen, obwohl zur Komplementierung der Ambozeptoren des Pestserums ganz frisches normales Serum der verschiedensten Tierarten benutzt wurde. Dieselben negativen Resultate beobachteten Jatta und Maggiora[2].

Ebenso abweichend von den Gesetzen der bakteriziden Sera verhielt sich bei den Versuchen von Kolle und Hetsch die Bindung der Ambozeptoren des Serums in vitro durch die Pestbazillen; es findet zwar eine Bindung statt, aber nicht quantitativ, eine völlige Absättigung aller Ambozeptoren trat nicht ein, bei abgetöteten Kulturen trat eine Bindung überhaupt nicht ein. Trotz vielfacher Modifikationen bei diesen Bindungsversuchen gelang es nicht, ähnliche Gesetzmäßigkeiten aufzudecken, wie sie bei den rein bakteriziden und auch bei den antitoxischen Serumarten so sicher nachzuweisen sind. Dieselben Unregelmäßigkeiten, die bei den Versuchen von Kolle und seinen Mitarbeitern bei den Versuchen über die Wertbestimmung des Pestserums im Tierversuch zutage traten, zeigten sich auch bei den Bindungsversuchen. Aus diesen Gründen kann man nach Kolle das Pestserum weder zu den antitoxischen noch zu den rein bakteriziden rechnen; die Wirksamkeit beruht möglicherweise neben Bakteriolysinen auf Stoffen, deren biologische Charaktere mit unseren jetzigen Methoden nicht näher bestimmt werden können, ähnlich wie das auch beim Milzbrand und dem Rinderpestserum der Fall ist. Diese Sera werden nach Kolle zutreffender als antiinfektiöse bezeichnet.

Bei der günstigen Wirkung mancher multivalenter Sera z. B. des Schweineseucheserums, die nach Wassermann und Bruck in dem außerordentlich verschiedenartig gebauten Rezeptorenapparat dieser Bakterien ihre Ursache hat, wurde von Hetsch und Rimpau[4] versucht, statt des seitherigen univalenten ein multivalentes Pestserum herzustellen durch Immunisierung von 2 Pferden mit 24 bzw. 19 verschiedenen Stämmen. Die Prüfung des Pestserums auf seinen Schutzwert erfolgt im Institut für Infektionskrankheiten an Ratten, welche sich viel gleichmäßiger verhalten als weiße Mäuse; die Infektion (Schwanzwurzelstich) erfolgt gleichzeitig mit der Seruminjektion (intraperitoneal). Da durch Verschiedenheiten in der individuellen Disposition der einzelnen Tiere viele Unregelmäßigkeiten vorkommen, so sind zur sicheren Beurteilung sehr große Versuchsreihen unerläßlich; im ganzen wurden 1011 Ratten bei den Versuchen verwendet. Die multivalenten Pestsera zeigten in Tierversuchen an Ratten keinen besseren Erfolg als die univalenten; ferner fand sich, daß das mit einem Peststamm hergestellte univalente Serum multivalente Eigenschaften hat, indem es auf die verschiedensten Peststämme (im ganzen 43) gleichmäßig wirkt. Die Pestbazillen besitzen also im Gegensatz zu den Schweineseuchebakterien einen sehr gleichmäßig gebauten Rezeptorenapparat. Dementsprechend wirkten die univalenten Sera, das Berner Serum, wie das Pariser und das Berliner Serum völlig gleich. Ganz ebenso verhielt sich die agglutinierende

Wirkung des Serums, wie Otto[4] bei der Prüfung zahlreicher Pestkulturen feststellte und auch bezüglich der Heilwirkung leistete das multivalente Pestserum im Tierversuche nicht mehr als das univalente. Die vielfachen Mißerfolge des Pestserums im Tierversuch und beim Menschen sind nach Hetsch und Rimpau also nicht durch die immunisatorische Verschiedenheit der Pestbazillen oder durch den Mangel an Ambozeptoren für die verschiedenen Pestbazillen bedingt, sondern wahrscheinlich durch das individuell verschiedene Reaktionsvermögen des einzelnen Organismus und in dessen Fähigkeit, das Serum auszunützen. Man wird also bei der Herstellung des Pestserums wie bisher sich bemühen, die Immunität der Tiere durch Vorbehandlung zuerst mit abgetöteten, dann mit steigenden Dosen lebender Pestagarkulturen eines hochvirulenten Stammes, welche intravenös in 8—12 tägigen Zwischenräumen injiziert werden, möglichst hoch zu treiben. Ein solches Serum besitzt zwar geringe Heilkraft, aber ausgesprochenen Schutzwert. Viel wichtiger wäre es, ein antitoxisches Serum herzustellen, da die Pest im wesentlichen doch eine Intoxikation ist, doch sind die Aussichten dazu gering, da wir bis jetzt ein echtes Pesttoxin noch nicht kennen. Das seither hergestellte Pestserum wirkt nach Otto[17] bei bestehender ausgebreiteter Durchseuchung des Körpers mit Pestbazillen unter Umständen sogar schädlich, da durch die bakterizide Wirkung wohl die Bakterien abgetötet, aber dabei die im Bakterienleib enthaltenen Endotoxine in größerer Menge frei werden und so der Körper dieser Toxinmenge erliegt, da das Serum zu geringe antitoxische Eigenschaften hat.

Die geringe Wirkung des Pestserums kann auch darauf beruhen, daß die Ambozeptoren des vom Pferd gewonnenen Serums nicht die passenden Komplemente im Körper des Menschen finden. Dafür sprechen die Versuche von Kolle, Hetsch und Otto[4], nach denen ein Serum von Meerschweinchen, die aktiv immunisiert worden waren und wiederholte Infektionen mit großen Dosen virulenter Pestbazillen überstanden hatten, bei Ratten und Mäusen gar keine Heil- und Schutzwirkung, dagegen bei Meerschweinchen eine geringe, aber deutliche Wirkung zeigte, die derjenigen des höchstwertigen Pferdeserums nicht nachsteht. Wahrscheinlich werden also die Ambozeptoren des Meerschweinchenserums nur im Meerschweinchen, aber nicht bei Ratten und Mäusen genügend komplettiert.

Literatur.

[1] Summarised Report of the Plague Research Laboratory for 1902—1904. Bombay 1904. — [2] Jatta und Maggiora, Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1905, Bd. 36. — [2a] Dies., Zeitschr. f. Hyg., 1907, Bd. 56. — [3] Kolle und Otto, Ebd., 1903, Bd. 45. [4] Kolle, Hetsch und Otto, Ebd., 1904, Bd. 48. — [5] Kolle und Strong, Deutsche med. Woch., 1906. — [6] Strong, Arch f. Schiffs- und Tropenhyg., 1906, Bd. 10. — [7] Hueppe und Kikuchi, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1905, Bd. 39. — [8] Bandi, Ebd., Orig., 1902, Bd. 42. — [9] Gosio, Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. 50. — [10] Carougeau, Ann. Pasteur, 1906, t. 16. — [11] Choksy, Report on the Treatment of Plague during 1905. Bombay 1906. — [12] Terni, Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 54. — [13] Bannermann, Scientific Memoirs by officers of the Med. and San. Dep. of the Govern. of India. No. 20. Calcutta 1905. — [13a] Kitasato, Philippine Journal of Science 1906. Ref. Münch. med. Woch., 1907. — [14] Mallauah, Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1906, Bd. 42. — [15] Markl, Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 42. — [16] Löhlein, Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1906, Bd. 38 (Beilage S. 33). — [17] Otto, Charité-Annalen, 1904, Bd. 28.

III.

Diphtherie.

Von

Privatdozent Dr. R. Scheller

in Königsberg i. Pr.

Die mir für die folgenden Kapitel gestellte Aufgabe besteht darin, hauptsächlich die neuen Tatsachen, die sich aus der jüngsten Diphtherieliteratur ergeben, zu behandeln, anderseits aber dennoch meine Abhandlung zu einem zusammenhängenden einheitlichen Ganzen zu gestalten. Ich werde daher mein Augenmerk hauptsächlich auf die jüngsten Ergebnisse richten, dennoch aber des Zusammenhanges halber bereits Bekanntes erwähnen müssen, wobei ich aber die Kenntnis der einschlägigen Kapitel dieses Handbuches (Beck, Wernicke und Gotschlich) voraussetzen muß.

Ätiologie der Diphtherie.

In der Lehre von den Infektionskrankheiten hat die Ätiologie die größte Bedeutung gewonnen. Nicht allein, daß es heute nur nach genauer Kenntnis der Ätiologie möglich ist, die Krankheit als solche zu verstehen, so hängt auch die Prognose und Therapie gerade bei den Infektionskrankheiten von der Kenntnis ihrer Ätiologie ab. Namentlich bei der Diphtherie, wo wir glücklicherweise eine wirksame ätiologische, spezifische Therapie anzuwenden in der Lage sind, hat die Ätiologie eine besondere Bedeutung. So wichtig aber auch die Kenntnis der Ätiologie für die Beurteilung und Behandlung des einzelnen diphtherieverdächtigen Falles ist, so tritt diese große Bedeutung doch fast gänzlich zurück vor der Wichtigkeit, welche die Diagnosestellung selbst bei einem einzigen diphtherieverdächtigen Falle für die Bekämpfung der Weiterverbreitung, für die Prophylaxe, hat; denn einerseits führt das planmäßige Suchen nach den Krankheitserregern dahin, daß wir die Infektionsquellen kennen lernen und sie unschädlich machen, dann erfahren wir auch gerade durch systematische bakteriologische Untersuchungen näheres über den Infektionsweg, d. h. die Art und Weise der Übertragung, fernerhin erkennen wir auf diese Art die Eintrittspforte in den Organismus, und schließlich gewinnen wir eine genaue Kenntnis der Verbreitung des Erregers in dem Organismus, die Kenntnis der Pathogenese.

Daß der Erreger der Diphtherie der Diphtheriebacillus ist, ist heutzutage so gut wie allgemein angenommen und, wie ich glaube, mit absoluter Sicherheit bewiesen. Nur einige Wenige, allen voran an Zähigkeit ZUPNIK, lassen sich auch durch die erdrückende Last des Beweismaterials nicht überzeugen.

Welche Beweise für die ätiologische Beteiligung des Diphtheriebacillus bei der Diphtherie besitzen wir?

Das wichtigste Postulat, daß der supponierte spezifische Erreger immer bei der zu ihm gehörigen spezifischen Erkrankung gefunden werden muß, erfüllt sich ganz einwandsfrei bezüglich des Vorkommens des Diphtheriebacillus bei der Diphtherie. Die ausgedehnten Untersuchungen zahlreicher Untersucher (M. NEISSER, R. SCHELLER, PRIP, USTVEDT u. a.*) ergeben mit Sicherheit, daß der Diphtheriebacillus bei echter Diphtherie nie fehlt. Er ist in den Membranen stets nachweisbar, wenn man die Fälle ausnimmt, in denen die Diphtheriebazillen aus verschiedenen Gründen zurzeit und an der Stelle der Probeentnahme abgestorben sind — doch in diesen letztgenannten Fällen bringt, wie wir noch näher besprechen werden, eine zweite Untersuchung, vorausgesetzt, daß die Probe unter geeigneten Kautelen entnommen wird, dann zumeist den sicheren Nachweis der Diphtherie bazillen. Ferner ist er auch oft an Komplikationen beteiligt, so findet man ihn oft bei Mittelohrentzündungen, die im Anschlusse an Rachendiphtherie entstanden waren — wie auch ich mich häufig überzeugen konnte —, sogar in Reinkultur. In Panaritien und sonstigen Abszessen von Personen, die an primärer Rachendiphtherie erkrankt waren, konnten Diphtheriebazillen nachgewiesen werden (HAMMERSCHMIDT).

Wenn wir auch diese Verhältnisse andernorts genauer zu besprechen haben werden, so seien sie hier dennoch deshalb als Beispiele kurz erwähnt, weil sie von ungeheuerer Beweiskraft für die ätiologische Bedeutung der Diphtheriebazillen für die Diphtherie sind.

Da aber der Einwand der Ubiquität des Diphtheriebacillus gemacht worden ist, so erweist es sich als notwendig, zu untersuchen, erstens ob die Diphtheriebazillen wirklich ubiquitär sind, d. h. ob sie bei Gesunden und Kranken gleichmäßig und mit derselben relativen Häufigkeit nachweisbar sind oder ob die Verhältnisse anders liegen, ferner ob der Diphtheriebacillus, wenn er schon bei jeder Diphtherie nachweisbar ist, auch als Erreger der Diphtherie tatsächlich in Betracht kommt.

Schon LÖFFLER selbst wurde bei seinen ersten Untersuchungen stutzig, als er bei einem gesunden Kinde den Diphtheriebacillus nachweisen konnte. Und so haben denn auch in neuerer und neuester Zeit viele Autoren auf Grund der Tatsache, daß der Diphtheriebacillus so weitverbreitet ist und auch bei Gesunden nachweisbar ist, für eine Ubiquität desselben ihre Stimme erhoben. Wie sieht es nun mit dieser Ubiquität aus? Tatsache ist, daß, wie bereits erwähnt, Diphtheriebazillen nicht nur bei Diphtheritiskranken, sondern auch bei Gesunden und scheinbar Gesunden im Nasenrachenraum nachweisbar sind. In neuester Zeit konnten auf Grund ausgedehnter Untersuchungen R. O. NEUMANN, M. NEISSER, GABRITSCHEWSKY, KOBER, R. SCHELLER u. a. ältere

---

*) Da ich in dieser Abhandlung hauptsächlich nur neuere Literatur erwähne, so sei bezüglich älterer Literaturangaben auf die früher erschienenen einschlägigen Kapitel dieses Handbuches verwiesen.

Befunde bestätigen, nach welchen Personen in der Umgebung Diphtheriekranker Diphtheriebazillen in ihrer Mundhöhle beherbergen. So ergaben z. B. meine Untersuchungen, daß beinahe bei allen Angehörigen und in der Umgebung Diphtherie kranker Personen früher oder später Diphtheriebazillen nachweisbar sind.

Dadurch erscheint es erklärlich, wenn eine Ubiquität des Diphtheriebacillus vorgetäuscht wird. Systematische Untersuchungen (Ustvedt, R. Scheller) ergeben jedoch, daß bei Personen, die nachweislich nicht mit Diphtheriekranken in Berührung gekommen sind, Diphtheriebazillen nicht gefunden werden. Ich selbst konnte in nunmehr Hunderten von Fällen, wo Gesunde, die sicherlich nicht mit Diphtheriekranken in Berührung gekommen waren, zur Untersuchung gelangten, niemals Diphtheriebazillen nachweisen. Gegenteilige Befunde, nach welchen auch Leute, die scheinbar mit Diphtheriekranken nicht in Berührung gekommen sind, Diphtheriebazillenträger sind, dürften sich wohl nur dadurch erklären lassen, daß eben der Weg der Diphtheriebazillenübertragung entweder nicht verfolgt wurde, oder aber nicht verfolgbar war, wie es wohl bei ausgedehnten Epidemien der Fall ist. Im ganzen läßt sich bei der Diphtherie feststellen, daß am häufigsten Diphtheriebazillen gefunden werden in der allernächsten Umgebung der Erkrankten, weniger häufig bei der entfernteren Umgebung, bis endlich bei zunehmender Entfernung der Diphtheriebazillenbefund sistiert. Eine andere Kategorie, die meistens unter die gesunden Diphtheriebazillenträger gerechnet wird, besteht aus Leuten, bei denen infolge der Leichtigkeit des Krankheitsverlaufes die Erkrankung übersehen worden ist oder bei welchen aus Gründen, die noch später zu erörtern sein werden, eine Fehldiagnose gestellt worden ist.

Der Diphtheriebacillus ist also nicht ubiquitär, sondern ist nur bei Diphtheriekranken und bei Personen, die mit denselben in Berührung gekommen sind, nachweisbar. Gerade diese Verbreitungsweise, die fälschlich als Ubiquität aufgefaßt und gegen die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus ins Treffen geführt worden ist, beweist zwingend die Spezifizität des Diphtheriebacillus.

Auch der Umstand, daß von rekonvaleszenten und gesunden Diphtheriebazillenträgern eine Infektion mit nicht nur bakteriologisch, sondern auch klinisch festgestellter Diphtherie erfolgt, spricht unzweifelhaft für die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus.

Auch der Einwand, daß nicht alle Diphtheriebazillenträger an Diphtherie erkranken, ist für die Ätiologie der Diphtherie ohne Bedeutung, da erstens der Organismus, wie wir noch besprechen werden und wie bereits Wassermann nachgewiesen hat, in seinem Serum bei vielen Personen natürliche Schutzstoffe gegen Diphtherie aufweist, welche andere Personen nicht besitzen, und da ferner der Organismus, wie Scheller und Stenger nachgewiesen haben, wohl auch eine nicht auf Schutzstoffen des Serums beruhende, mehr minder starke Resistenz besitzt, die aber durch Schädigungen mechanischer und wahrscheinlich auch anderer Art so herabgesetzt werden kann, daß dann plötzlich der Organismus durch dieselben Diphtheriebazillen, die als harmlose Saprophyten im Nasenrachenraume durch Wochen lang vegetiert haben, infiziert wird. Meines Erachtens ist gerade ein solcher Befund ein schwerwiegender Beweis für die Specificität und Pathogenität des Diphtheriebazillus.

Auch der Einwand, daß bei vielen klinisch als Diphtherie imponierenden Fällen Diphtheriebazillen nicht nachweisbar sind, ist deshalb nicht stichhaltig, weil, wie M. Neisser, R. Scheller u. a. mitgeteilt haben, fast ausnahmslos Fälle, in denen trotz wiederholter bakteriologischer Untersuchung Diphtheriebazillen nicht nachgewiesen werden konnten, sich nachträglich in ihrem klinischen Verlauf wie in ihrem epidemiologischen Verhalten (Anamnese, Übertragung auf andere u. dgl.) als Nichtdiphtherien entpuppen. So z. B. habe ich in etwa 30% aller mit der Diagnose »Diphtherie mit Belag« eingesandten Fälle Diphtheriebazillen nicht nachweisen können. Trotz des anfänglichen heftigen Widerspruches seitens der behandelnden Ärzte gegen diesen negativen Befund, teilten späterhin die Ärzte fast ausnahmlos mit, daß im weiteren Verlaufe die Diagnose Diphtherie auch klinisch nicht aufrecht gehalten werden konnte.

Ebenso entpuppten sich Fälle, die anfangs als nichtdiphtheritische Anginen klinisch aufgefaßt wurden, und bei welchen unsere bakteriologische Untersuchung Diphtheriebazillen ergab, fast ausnahmslos in ihrem weiteren Verlaufe klinisch oder epidemiologisch als Diphtherien.

Gerade die Fälle, die anfänglich klinisch im Widerspruche mit unserer bakteriologischen Diagnose zu stehen scheinen, späterhin aber sich der bakteriologischen Diagnose gemäß weiter entwickeln, sind ein neuer, fester Beweis für die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus.

Das wichtigste Argument aber für die Spezifizität des Diphtheriebacillus ist die Wirksamkeit der spezifischen Serumtherapie sowie der spezifischen Serumprophylaxe, über die wir in einem späteren Kapitel näheres ausführen werden.

Es kann daher als feststehend betrachtet werden, daß der Diphtheriebacillus der spezifische Erreger der Diphtherie ist.

Morphologie der Diphtheriebacillus.

Seine Größe und Dicke ist sowohl bei verschiedenen Stämmen verschieden, ja auch bei demselben Stamme innerhalb derselben Kolonie variiert sie. Wenn auch in neuester Zeit Pool Heiberg als Durchschnittslänge 2,76 μ angegeben hat, so läßt sich die Länge des Diphtheriebacillus meines Erachtens auch im Durchschnitte nicht feststellen. Denn selbst wenn der eine Beobachter den Durchschnitt nach Messungen an 100 Stämmen feststellen würde, würde wohl derselbe Beobachter bei 100 anderen zufällig gewählten Stämmen wohl eine außerordentlich große Differenz des Durchschnittes feststellen können. Zudem sind die Größendimensionen des frisch aus dem menschlichen Organismus gezüchteten Stammes von denen desselben Stammes oft nur nach wenigen Passagen auf künstlichem Nährboden dermaßen verschieden, wie es wohl sonst nur selten bei anderen Mikroorganismen zu konstatieren ist.

Im allgemeinen kann man als feststehend ansehen, daß sowohl die in den Krankheitsprodukten befindlichen als auch die frisch aus ihnen gezüchteten Diphtheriebazillen zarter und kürzer sind als jene Diphtheriebazillen, die schon längere Zeit auf künstlichen Nährböden leben. Auch bei gesunden Bazillenträgern machen mitunter die Diphtheriebazillen ähnliche Größenveränderungen durch wie auf künstlichem Nährboden, so daß man wohl die Größenzunahme als Zeichen der Degeneration

auffassen kann, die der Diphtheriebacillus bei längerer saprophytischer Lebensweise erleidet.

Es ist jedoch wichtig, zu wissen, daß auch der parasitische, virulente Diphtheriebacillus, was die Größe und Dicke anlangt, in zwei verschiedenen Formen gefunden wird. Man kann eine lange, zarte Form von einer kurzen, dicken unterscheiden. Letztere findet sich besonders häufig bei Nasendiphtherien (Reichenbach, R. Scheller) und ist häufig besonders virulent. Bei meinen Untersuchungen konnte ich konstatieren, daß bei einer größeren Zahl der Nasendiphtherien die kurze, dicke Form vorherrscht; außerdem habe ich sie häufig gerade bei schweren Diphtherien beobachtet. Die kurze Form — die im ganzen nicht so häufig wie die grazile Form zu beobachten ist — ist wohl doppelt so dick wie die schlanke Form und von halber Länge. Daß es wirkliche Diphtheriebazillen sind, hat schon Reichenbach in seinem Falle nachweisen können. Ich selbst konnte mich von der Echtheit dieser »Diphtheriebazillen« dadurch überzeugen, daß sie erstens in echt diphtherischen Krankheitsprodukten vorkamen, daß sie ferner bei Tieren typische Diphtherieinfektion erzeugten, daß auch in manchen der Kolonien neben den vorherrschenden kurzen Bazillen die schlanke typische Diphtheriebazillenform beobachtet werden kann, daß schließlich die dicken Formen schon bei der ersten Umzüchtung manchmal in die grazile Form übergehen.

Außerdem sei bemerkt, daß bei ein und demselben Falle Kolonien, bestehend aus kurzen, dicken Formen, neben Kolonien, die nur aus schlanken Bazillen bestehen, bei dem Plattenverfahren nachgewiesen werden können.

Es handelt sich demnach weder um besondere Bakterienarten, noch um scharf getrennte Spielarten ein und desselben Bakteriums, sondern es ist dies eine schnell und anscheinend auf Grund besonderer biologischer Verhältnisse sich vollziehende Größenveränderung.

Was die Form anlangt, so kann man zumeist eine sanfte Krümmung konstatieren, welche dem Bacillus ein schmiegsames Aussehen gibt. Ganz gerade sind die Diphtheriebazillen selten, auch die eben beschriebenen plumpen Formen sind leicht gebogen. Die Enden der Bakterien — ich beschreibe zunächst den Grundtypus, wie er sich bei direkter Untersuchung in den Krankheitsprodukten findet — sind nur andeutungsweise angeschwollen. In den Enden finden sich zumeist die intensiver färbbaren Polkörperchen, welche früher von manchen Autoren als Sporen aufgefaßt wurden, eine Deutung, die jetzt wohl allgemein verlassen worden ist. Welcher Natur diese Polkörperchen, auch Körnchen genannt, sind, läßt sich bisher noch nichtsagen. Entweder findet man die Körnchen nur an den Polen, oder aber kann auch der Diphtheriebacillus (und dies ist meist bei älteren Kulturen der Fall) mit Körnchen durchsetzt sein.

Namentlich in älteren Kulturen, sowie auch bei gesunden Diphtheriebazillenträgern und bei rekonvaleszenten Diphtheriebazillenträgern kann man oft Bazillen finden, deren Enden keulenförmg aufgetrieben sind. Die Polkörperchen sind in diesen Endkeulen besonders groß entwickelt. Die Bildung der Keulenform geht meist mit der oben geschilderten Vergrößerung des Diphtheriebacillus Hand in Hand.

Martin glaubt, daß diese Keulenform Beziehungen zu der Schwere der Diphtherie habe, so daß gerade die Keulenformen die besonders pathogenen Formen seien.

Concetti findet bei seinen Untersuchungen, daß gerade der pathogene Diphtheriebacillus diese Keulenform, die mit einer bedeutenden Vergrößerung einhergeht, nicht aufweist, daß im Gegenteil mit der saprophytischen Entartung und mit dem Verlust der Pathogenität parallel sich die Vergrößerung und die Keulenbildung entwickelt. Ja es sollen sogar aktinomykotische Formen mit Verzweigungen entstehen, welche ihre toxische Wirkung gänzlich verloren haben. Concetti gibt an, daß es ihm gelungen sei, durch anaerobe Züchtung (?) diese großen Keulenformen in kurze kleinere umzuwandeln, die sich dann wieder pathogen erwiesen. Concetti hält deshalb im Gegensatz zu Martin die Keulenformen für Degenerationsformen des Diphtheriebacillus, wie sie beim Optimum des saprophytischen Wachstums zutage treten. Die Befunde Concetti konnten von Longo bestätigt werden. Auch ich bin auf Grund meiner Untersuchungsbefunde zu der Ansicht gekommen, daß die keulenförmigen Diphtheriebazillen, die zugleich die oben beschriebene Vergrößerung aufweisen, Degenerationsformen sind, denn in Membranen Diphtheriekranker findet man sie fast nie, wohl aber bei Rekonvaleszenten. Doch muß man sich, wie auch Longo betont, hüten, die Bedeutung dieser milderen keulenförmigen Diphtheriebazillen für die Infektion zu unterschätzen, da der Bacillus durch verschiedene Umstände plötzlich seine ursprüngliche Form wie auch seine Pathogenität wieder erlangen kann.

Abbott und Gildersleeve beobachteten beim Wachstum auf C. Fränkels Eiernährboden das Auftreten von Verzweigungen des Diphtheriebacillus, die durch ungünstige Ernährungsverhältnisse bedingt seien; eine Virulenzabnahme ist angeblich selbst bei der 24. Generation von Diphtheriebazillen, die solche Verästelungen bilden, nicht zu beobachten.

Spirig gibt an, daß er die Diphtheriebazillen zur Bildung eines Luftmycels bringen konnte, und daß mikroskopisch die Diphtheriebazillen sich dann als Streptotricheen manifestierten. Ob hier echte Diphtheriebazillen vorgelegen haben, erscheint zweifelhaft.

Erwähnen möchte ich, daß auch ich sehr häufig echte Verzweigungen des Diphtheriebacillus, die von vielen Autoren beschrieben werden, beobachten habe können.

Auf die zahlreichen, teils auch in neuester Zeit erschienenen Arbeiten, in welchen auf Grund unzuverlässiger Beobachtungen und schlechten Arbeitens die unglaublichsten Angaben über Veränderungen des Diphtheriebazillus, z. B. Übergang in Kokken u. dgl. gemacht worden sind, einzugehen, erscheint mir überflüssig. Überhaupt sei davor gewarnt, den zahlreichen phantastischen Angaben die gerade über den Diphtheriebacillus gemacht worden, irgend welchen Glauben zu schenken. Entweder liegen hier überhaupt nicht Diphtheriebazillen vor, oder sind die erwähnten »Entdeckungen« das Produkt unreiner Kulturen.

Wachstum des Diphtheriebacillus.

Zwecks Diagnosestellung der Diphtherie ist es notwendig, den Diphtheriebacillus aus dem eingesandten Material zu züchten. Es empfiehlt sich daher das Wichtigste über das Wachstum des Diphtheriebacillus hier im Zusammenhange anzuführen.

Der Diphtheriebacillus ist ein ausgesprochener aërober Bacillus. Er wächst am besten bei reichlicher Sauerstoffzufuhr. Angaben über

gutes anaërobes Wachstum (Concetti) müssen mit Reserve aufgenommen werden.

Am besten wächst der Diphtheriebacillus bei der ersten Züchtung aus dem infizierten Organismus bei einer Temperatur zwischen 34° und 37°. Entwicklungsfähig ist er zwischen 20° und 41°. Angaben über Wachstum unter 20° und über 42° dürften ihren Grund darin haben, daß bei dem Diphtheriebacillus ebenso wie bei andern Bazillen durch konsequente Umzüchtung bei niedrigen und hohen Temperaturen mit der Zeit eine Anpassung stattfinden kann.

Der Nährboden muß schwach alkalisch sein.

Auf gewöhnlichem Agar wächst der Diphtheriebacillus, jedoch ist sein Wachstum im Verhältnis zum Wachstum auf Serum kümmerlich; dies gilt hauptsächlich bei seiner Züchtung aus Membranen, während aber Agar mit Erfolg zur Reinzüchtung der Diphtheriebazillen aus dem Bakteriengemisch der ersten Serumplatten, die direkt mit dem Untersuchungsmaterial bestrichen worden waren, verwandt werden kann.

Zusatz von Glyzerin, Glyzerin und Traubenzucker soll das Wachstum auf Agar üppiger gestalten, doch konnte ich mich von einer auffallend günstigen Beeinflussung des Wachstums nicht überzeugen.

Auf Agar wachsen die Diphtheriebazillen meist in Kolonien, welche bei 70—80facher Vergrößerung gekörnt, fast netzartig aussehen und einen zarten welligen Rand besitzen.

Zupnik teilt als erster mit, daß die Diphtheriebazillen auf Agar in zwei verschiedenartigen Kolonien wachsen, die er folgendermaßen beschreibt: »Die einen verhältnismäßig groß, flach, mit matter Oberfläche und unregelmäßigem Rande, die anderen viel kleiner, kuppenförmig hervorragend, stark glänzend, kreisrund. Auch mikroskopisch waren Differenzen in der Verfärbung, Beschaffenheit der Oberfläche, von der Größe ganz abgesehen vorhanden.«

Die »matten« lassen bei Wachstum auf Bouillon dieselbe vollständig klar und bilden auf der Oberfläche »eine fast heubazillenartige Haut«, die glänzenden trüben sie leicht aber diffus und verursachen erst nach etwa 30 Stunden ein zartes Häutchen, mit dessen Heranbildung die Trübung langsam verschwindet. Diese Tatsachen konnten von Schick und Ersettig bestätigt werden.

Zupnik faßt auf Grund dieser Befunde den Begriff »Diphtheriebacillus« als nicht einheitlich auf und behauptet, der Diphtheriebacillus wäre eine Gattung, welche aus heterogenen Arten besteht. Er geht noch weiter, indem er diese Befunde als schlagenden Beweis gegen die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus für die Diphtherie hinstellt.

Schick und Ersettig war es aber möglich, die beiden Formen durch Umzüchtung ineinander überzuführen. Da auch beide Formen charakteristische Neißerfärbung geben, und zudem beide dasselbe Toxin erzeugen, und sich auch in ihrem Agglutinationsvermögen gegenüber dem gegenseitigen Serum spezifisch verhalten, so ist trotz Zupniks Einwand der »Gattungsspezifizität« kein Grund vorhanden, an eine Vielheit der Diphtheriebazillen zu denken. Der Diphtheriebacillus ist eben ein sowohl in der Gestalt seines Individuums als auch in der Morphologie seiner Kolonie äußerst variabler, einheitlicher spezifischer Krankheitserreger. Er scheint die Eigenschaft zu besitzen auf biologische Einflüsse sehr empfindlich mit morphologischen Änderungen zu reagieren.

Milch ist für den Diphtheriebacillus ein guter Nährboden; die Milch wird durch den Diphtheriebacillus, selbst nach sehr langem Wachstum, nicht zur Gerinnung gebracht. Dieser Umstand erleichtert begreiflicherweise die Übertragung der Diphtherie durch die Milch. Doch werden die Diphtheriebazillen in der Milch bei einer Erhitzung auf 60° binnen 15 Minuten abgetödtet.

Nach Rubinstein gehen in roher Buttermilch die Diphtheriebazillen schnell zugrunde, während sie in präparierter und gekochter Buttermilch, wie sie vielfach als Säuglingsnahrung benutzt wird, 5 bis 7 Tage am Leben bleiben. Es sind wohl die saprophytären Mikroorganismen in der rohen Milch, die durch antagonistische Wirkung deletär auf die Diphtheriebazillen wirken.

Auf Kartoffel und andern Vegetabilien wächst der Diphtheriebacillus höchst kümmerlich.

Escherich, C. Fraenkel, Sacharoff, Jundell empfehlen Nährböden, die aus Hühnereiern hergestellt sind; auf diesen Nährböden entwickeln sich, wie bereits erwähnt, besonders gern, die großen Keulenformen des Diphtheriebacillus. Nach Falières soll auch koagulierte Hydrocelenflüssigkeit für Diphtheriebazillen ein guter elektiver Nährboden sein, auf welchem sich sehr gute Körnchenformen entwickeln.

Am besten gedeiht der Diphtheriebacillus auf Löfflerschem Serumnährboden (3 Teile Hammelserum, 1 Teil 1 proz. Traubenzuckerbouillon). Bei der Herstellung dieses Nährbodens geschieht es häufig, daß bei der Erstarrung auf 80° doch noch Spuren des Chloralchloroforms, mit welchem zwecks Konservierung das Hammelserum versetzt wird, zurückbleiben und das Wachstum des Diphtheriebacillus beeinträchtigen. Es empfiehlt sich daher zur Vermeidung dieses gelegentlich vorkommenden Übels, nach vollendeter Erstarrung die Serumplatten oder -röhrchen jedenfalls noch 1/2 Stunde im Dampftopfe bei 100° zu sterilisieren, wobei die letzten Reste des Chloralchloroforms mit Sicherheit vertrieben werden. Sehr günstig für die Diagnosestellung ist es, daß der Diphtheriebacillus auf Löfflerserum sehr schnell wächst, worauf ich noch bei Besprechung der Diagnosestellung bei der Diphtherie zurückkommen werde. Bei einer Temperatur von 37° sieht man schon nach 10 Stunden deutliche Kolonien, während Klatschpräparate bereits nach 4 Stunden bisweilen gutes Wachstum erkennen lassen.

Bosse empfiehlt als besonders guten Nährboden für Diphtheriebazillen den Deyckeschen Pepsin-Trypsinagar. Er soll eine besonders elektive Wirksamkeit zugunsten der Diphtheriebazillen entfalten, indem dieselben auf ihm schneller wachsen als andere Bakterien. Zudem ermöglicht die Durchsichtigkeit des Nährbodens die Diagnose der charakteristischen Kolonien. Außerdem sollen die Diphtheriebazillen auf dem Deyckeschen Nährboden sehr gute Färbbarkeit nach Neisser erlangen.

Wie weit diese Angaben zu Recht bestehen, bedarf vorläufig noch einer gründlichen Nachprüfung. Jedenfalls aber dürfte schon der Umstand, daß die Bereitung des Nährbodens äußerst kompliziert ist, einer allgemeinen Anwendung hinderlich im Wege stehen; zudem besitzen wir im Löffler-Serum einen Nährboden, der für alle Fälle, selbst unter den schwierigsten Verhältnissen, sich als ein für die Diagnosestellung des Diphtheriebacillus idealer Nährboden erweist.

Nachweis von Diphtheriebazillen. Züchtigung aus diphtherieverdächtigem Material. Färbungsmethoden.

Von größter Wichtigkeit für die Diphtheriediagnose ist der bakteriologische Nachweis schon deshalb, weil gerade bei der Diphtherie, besonders im Anfange der Erkrankung, die klinischen Symptome allein nicht zur Sicherstellung der Diagnose ausreichen.

Zur Entnahme und Versendung diphtherieverdächtigen Materials behufs bakteriologischer Diagnosestellung sind jetzt allgemein Versandkästen eingeführt, bestehend aus einer Holzhülse, hineinpassend ein Reagenzglas, in welchem an dem verschließenden Kork ein dicker Metalldraht mit einem Wattebausch an dem freien Ende, angebracht ist. Diese Kästchen sind in Preußen und vielen andern Staaten in jeder Apotheke, samt einem bereits adressierten Kuvert gratis erhältlich und sind nach der Probeentnahme an die betreffende bakteriologische Untersuchungsstelle so schnell wie möglich zu senden.

Von einigen Untersuchern wird nun angegeben, daß man in vielen Fällen bereits in einem Deckglasausstrichpräparate eine sichere Diagnose stellen kann.

Aber gerade der erfahrene Untersucher wird von dieser Schnelldiagnose in den meisten Fällen absehen; denn nur unter äußerst günstigen Bedingungen wird die direkte mikroskopische Untersuchung des eingesandten Materials zur Diagnose führen; dies wird dann der Fall sein, wenn wir bereits im direkten Ausstriche Diphtheriebazillen so zahlreich und in so typischer Anordnung vorfinden, daß mit größter Wahrscheinlichkeit Diphtheriebazillen diagnostiziert werden können; dies trifft nur dann ein, wenn der Untersuchungsstelle Membranen eingesandt worden sind. Aber selbst in solchen Fällen wird ein gewissenhafter Untersucher doch gut daran tun, zur Kontrolle jedenfalls die Züchtung aus dem eingesandten Material vorzunehmen. In den allermeisten Fällen aber führt die direkte bakteriologische Untersuchung keinesfalls zu einem, auch nur einigermaßen, gesicherten Resultate. Man kann hier schwere Enttäuschungen erleben, da sehr häufig auch harmlose diphtheriebazillen-ähnliche Mundsaprophyten die Diagnose »Diphtheriebazillen« zur Folge haben können, während es sich dann manchmal bei der Züchtung erweist, daß diese Bakterien überhaupt bei 35° und auf Serumplatten nicht wachsen, also keine Diphtheriebazillen gewesen sind. Anderseits wird man auch bei negativem Befunde im direkten Ausstriche keine Diagnose fällen können, denn nur allzu häufig erlebt man, daß auf den Platten dann doch Diphtheriebazillen gewachsen sind. Ich bin deshalb schon seit langem bei meinen diagnostischen Untersuchungen im Königsberger Untersuchungsamt von einer direkten mikroskopischen Untersuchung des eingesandten Materials abgekommen.

Nach diesen Betrachtungen ergibt es sich von selbst, daß im allgemeinen der beste und meines Erachtens der einzige Weg zur bakteriologischen Diagnostizierung der Diphtherie das kulturelle Verfahren ist. Um das kulturelle Verfahren mit Erfolg anwenden zu können, muß mit Strenge darauf geachtet werden, daß die B a k t e r i e n i n d e m e i n g e s a n d t e n M a t e r i a l n i c h t i n i h r e r E n t w i c k l u n g s f ä h i g k e i t g e h e m m t z u r U n t e r s u c h u n g g e l a n g e n. Vor allem darf kurz — im ganzen etwa 2 Stunden — vor der Probeentnahme, keine desinfektori-

sche Spülung des Nasenrachenraumes erfolgen. Außerdem muß man tunlichst die Versandröhrchen vor längerer direkter Lichteinwirkung schützen. Auch langer Aufenthalt der Versandgefäße bei allzugroßer Wärme kann eine Hemmung der Entwicklungsfähigkeit der Diphtheriebazillen zur Folge haben. Alle diese Schädigungen, namentlich aber die Desinfektion der Mundhöhle, sind imstande, die Diphtheriebazillen unter Umständen stärker zu schädigen, als die übrigen bei der Untersuchung in Frage kommenden Begleitbakterien, so daß entweder die Platten gänzlich steril bleiben, oder nur die Diphtheriebazillen nicht zum Wachstum gelangen, während die begleitenden Kokken, wenn auch spärlich, auf der Platte nachweisbar sind. Auch kommt es vor, daß in folge zur Mundspülung angewandter Desinfizientien das Wachstum der Diphtheriebazillen sich bedeutend verzögert. Bei fehlenden Diphtheriebazillen, aber auch sonst spärlichem Wachstum wird man daher auf die Möglichkeit hingewiesen, daß Desinfizientien angewandt worden sind, und wird demgemäß die Diagnose in suspenso lassen. Es sind dies Tatsachen, die M. Neisser, R. Scheller auf Grund ihrer Untersuchungen anführen. In solchen Fällen wird man mit tunlichster Beschleunigung eine Wiederholung der bakteriologischen Untersuchung veranlassen. Nach Billings sehr beachtenswerten Zusammenfassung wird man bei negativem Resultate weitere Untersuchungen einleiten müssen:

1. wenn die Platten steril geblieben sind,
2. bei Verunreinigung und Verflüssigung des Nährbodens, in Fällen welche klinisch als Diphtherie anzusprechen sind (dahin gehört auch die Überwucherung der Diphtheriebazillen durch andere Mikroorganismen. Der Ref.),
3. bei Anwesenheit von verdächtigen Diphtheriebazillen ähnlichen Bazillen,
4. bei Krupfällen, in welchen die Membrane im Larynx sitzt und die Erkrankung weniger als 5 Tage besteht.

Besonders muß immer wieder den Ärzten gegenüber betont werden, daß in allen besonders diphtherieverdächtigen Fällen sofort — auch vor dem Resultate der bakteriologischen Diagnose — sämtliche Maßnahmen (Seruminjektion, Isolation usw.) getroffen werden müssen, damit nicht kostbare Zeit verloren geht.

Am Orte der bakteriologischen Untersuchung wird das Material, indem gleichzeitig der Draht mit dem Wattebäuschchen gedreht wird, auf einer Löfflerserumplatte ausgestrichen.

Die Platten werden am besten bei einer Temperatur von etwa 35° belassen.

In sehr günstigen Fällen kann bereits nach 4 Stunden Brutschrankaufenthalt ein typisches Diphtheriebazillenwachstum konstatiert werden. Diese Minimalzeit führt aber nur in den allerseltensten Fällen zu einem Resultate. Häufiger kann man die Diagnose nach 5—6 Stunden stellen: man findet dann schon oft typische Kolonien, ebenso im Klatschpräparat die Diphtheriebazillen typisch gestaltet und angeordnet. Freilich versagt zu dieser Zeit die Neissersche Doppelfärbung, wie ich mich überzeugen konnte, noch meistens ganz oder teilweise. Trotzdem wird sich manchmal in geeigneten Fällen bereits aus Anordnung und Gestalt der Bakterien zu dieser Zeit bereits eine sichere Diagnose stellen lassen. Die Färbung erfolgt in solchen Fällen mit Methylenblau oder Fuchsin.

Besser sind die Chancen für die Diagnosestellung nach 8—9 Stunden, jedoch auch da ist ein negatives Resultat noch nicht beweisend. Am besten und auch meistens eine sichere negative Diagnose zulassend ist die Untersuchung nach 11 bis 13 Stunden. Es wird für Untersuchungsämter, wo aus Zeitmangel eine Probe nicht allzu oft untersucht werden kann, sich empfehlen, die Untersuchung der Platten im allgemeinen nicht vor 11 Stunden Brutschrankaufenthalt vorzunehmen.

Diese geringe Verzögerung ist bedeutungslos, wenn man den Grundsatz befolgt, in besonders verdächtigen Fällen sofort die Maßnahmen, die man bei sicherer Diphtherie trifft, einzuleiten.

Behufs Untersuchung der Platten empfiehlt es sich, Klatschpräparate anzulegen; bei spärlichem Wachstum auf der Platte ist es empfehlenswert, statt mehrere Klatschpräparate anzulegen, ein und dasselbe Deckglas auf mehrere Stellen der Platte fallen zu lassen, um so gewissermaßen auf ein und demselben Deckglase mehrere Klatschpräparate übereinander untersuchen zu können.

Zur Untersuchung werden mindestens zwei gefärbte Präparate hergestellt; eines mit Löfflerschem Methylenblau gefärbt, das sich mir als zweckmäßiger als die ebenfalls häufig angewendete Fuchsinlösung erwies, das andere mit Doppelfärbung zum Nachweise der Körnchenfärbung.

M. Neisser hat seine alte Doppelfärbung folgendermaßen modifiziert:

Lösung a:	Methylenblaupulver	1,0
	Alkohol	20,0
	Aqua destill.	1000,0
	Acid. acet. glaciale	50,0
Lösung b:	Krystallviolett Höchst	1,0
	Alkohol	10,0
	Aqua destill.	300,0

Von Lösung a werden zwei Teile mit einem Teile von Lösung b gemischt, mit diesem Gemisch sollen die Präparate 1 Sekunde gefärbt werden, sodann wird mit Wasser abgespült, und sofort mit Chrysoidin (1 g in 300 ccm heißen Wassers gelöst und filtriert) etwa 3 Sekunden nachgefärbt. Wasserspülung.

Diese Färbung, genau nach M. Neissers Vorschrift durchgeführt, gibt aber keine besonders guten Resultate. Wie Blumenthal und Lipskerow, so konnte auch ich mich davon überzeugen, daß eine in allen Fällen sichere Körnchenfärbung nach der Neisserschen Vorschrift nicht zu erzielen ist.

Nach Färbungsversuchen, die ich angestellt habe, liegt dieser Mißerfolg nur in der Färbungsdauer. Die neue Neissersche Methode wird unübertrefflich gut, wenn man sie mit meiner Modifikation anwendet, nämlich die Färbungsdauer mit jedem der Farbstoffe auf 10 bis 15 Sekunden verlängert (bei ziemlich dicken Klatschpräparaten kann man die Färbungsdauer noch um ein etliches verlängern).

Die neue Neissersche Methode — ich verstehe nun immer darunter die Methode mit Färbungsdauer von je 10—15 Sekunden — ist darum so besonders wertvoll, weil im Gegensatz zu anderen Methoden die Struktur und die Form des einzelnen Diphtheriebazillenleibes neben der vorzüglichen Polfärbung sehr deutlich zutage tritt.

Was die Neissersche Methode besonders auszeichnet, ist der Umstand, daß in Gemischen von Diphtheriebazillen mit anderen Bakterien,

ja auch in Fällen, wo die andern Bakterien die Diphtheriebazillen beinahe gänzlich überwuchert haben, die Diphtheriebazillen nach Neisser mit einer großen Deutlichkeit elektiv gefärbt, selbst in einem dichten Haufen der anderen Bakterienflora, oftmals zutage treten, während man nach Färbung mit Methylenblau oder Fuchsin nicht das mindeste von Diphtheriebazillen sehen kann. (Bei zu jungen Kulturen gibt, wie bereits erwähnt, die Neissersche Doppelfärbung kein Resultat.)

Außer der neuen Neisserschen Methode sind noch eine große Anzahl anderer Doppelfärbungsmethoden angegeben worden, von welchen ich erwähne

1. Methode von Piorkowsky: Färbung mit Löfflerschem Blau 1—2 Minuten unter starkem Erhitzen; Differenzierung mit 3% Salzsäurealkohol 1 Sekunde lang; Wasserspülung; Färbung mit 1% wässeriger Eosinlösung 10″.
2. Methode von de Rovaart: Färbung mit Löfflerschem Methylenblau (wie bei Piorkowsky); Abspülen in Wasser; 1—1½ Minuten lange Nachfärbung mit 1promill. Veruvinlösung.
   Beide genannten Verfahren geben keine besonderen Resultate.
3. Methode von Pittfield:
   a) Färbung mit Silberfuchsinlösung A (Arg. nitric 5,0, Aqu. dest. 5,0, konzentr. alkohl. Fuchsinlösung 3 ccm) unter Kochen,
   b) Wasserspülung, c) Färbung mit Lösung B (Acid. pyrogallic. 1,0, 10proz. Natronlauge 5 ccm, Aqu. destill. 10 ccm) ebenfalls kochen.
   d) Färbung mit Karbolfuchsin (10 Tropfen konzentr. Karbolfuchsin zu 10 ccm Aqu. destill.).
   e) Abspülen, trocknen usw. Gute Resultate.
4. Methode von Fallières (Modifikation der alten Neisser-Färbung): Färbung mit Mischung von Methylenblau 1,0, Boracis 0,5, Aqu. destill. 100,0, Alkohol absol. gtt. VIII. Abspülen mit Wasser, Nachfärbung mit 1promill. Vesuvinlösung ½ Sekunde. — Gibt ausgezeichnete Resultate.
5. Methode von Schauffler: Färbung 1 Minute lang mit einem Gemisch von Löfflerschem Blau 10,0 ccm, 5% Pyronin Grübler 1,5 ccm, 3% Salzsäure-Alkohol 0,5 ccm. — Gibt keine guten Resultate.
6. Methode von Ficker: Färbung mit einem Gemisch von 1promill. Methylenblaulösung und Milchsäure. — Färbt wohl Körnchen, nicht aber Bazillenleib; wirkt aber auch ähnlich auf Pseudodiphtheriebazillen, daher nicht anwendbar.
7. Methode von Peck (Löffler-Neisser-Färbung): a) Löfflersches Methylenblau 3—4 Sekunden, b) Wasserspülung, c) Nachfärbung mit 2promill. Vesuvinlösung. — Keine besonderen Resultate.
8. Methode von Ljubinski: Pyoklanin »Merck« 0,25, Acid. acet. (5%) 100,0. Färbung ½—2 Minuten, Abspülen, Nachfärben mit 1promill. Vesuvinlösung (½ Minute). Gibt sehr gute Resultate.

Von allen diesen Methoden gibt nur die von Fallières und Ljubinsky sehr gute Resultate, wie Blumenthal und Lipskerow auf Grund ihrer Untersuchungen feststellten. In Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Kürbitz mit allen diesen Färbungsmethoden angestellt habe, konnte ich die Überzeugung gewinnen, daß

die meisten der Methoden für die Praxis untauglich sind, daß die Methoden von Fallières und von Ljubinsky sehr gute Resultate geben, daß aber keine der Methoden für die Diagnosestellung der Diphtherie bessere Resultate gibt als die neue Neissersche Färbung. Diese Methode ist schon deshalb besonders verläßlich, weil Pseudodiphtheriebazillen mit ihr niemals Körnchenfärbung zeigen.

Sehr charakteristisch für den Diphtheriebacillus ist seine Färbbarkeit nach Gram; die Gramsche Färbung liefert oft äußerst hübsche Bilder mit schöner Kontrastfärbung. Die Unterscheidung von Diphtheriebazillen, die in toto nach Gram färbbar sind und solchen die nur partiell sich nach Gram färben, hebt Zupnik scharf hervor und führt dies als Stütze für seine Ansicht von der Vielartigkeit des Diphtheriebacillus hervor. Nach meinen Erfahrungen ist diese Unterscheidung nicht aufrecht zu erhalten, da sowohl in der einzelnen Kolonie beiderlei Färbungsweisen konstatierbar sind, als auch bei Umzüchtung totale und partielle Färbbarkeit ineinander übergehen.

Auch eine große Anzahl anderer Bakterien nehmen die Neissersche Körnchenfärbung an, so die Xerosebazillen eine große Zahl von Mundbakterien, doch einerseits wird die Gestalt der Bakterien und die Anordnung der Körnchen Aufschluß geben über die Nichtidentität mit den Diphtheriebazillen. (Die Diphtheriebazillen haben eine gewisse Schmiegsamkeit, welche die andern Bakterien nicht haben, außerdem meistens in frischgezüchteten Kulturen nur endständige Körnchenbildung, auch ist die paarweise und parallele Anordnung für die Diphtheriebazillen sehr typisch). Anderseits ist eine große Anzahl von diesen nach Neisser färbbaren Bakterien bei 37° und auf Serum nicht entwicklungsfähig.

Gelegentlich werden aus Material, welches nicht aus Mund- und Rachenhöhle stammt, Bazillen gefunden, die färberisch und kulturell Ähnlichkeit mit Diphtheriebazillen haben. Hier wird aber bereits die Entnahmestelle sowie das eingesandte Substrat zur Vorsicht in der Stellung der Diagnose Veranlassung geben (M. Neisser, R. Scheller u. a.)

Hier wie auch sonst in zweifelhaften Fällen wird der Tierversuch die Entscheidung bringen.

Daß der Diphtheriebacillus unbeweglich ist, sei hier des Zusammenhangs halber erwähnt.

Winslow berichtet über Farbstoffbildung des Diphtheriebacillus; er soll auf Serum gelben, manchmal schwach rötlichen, manchmal sogar ganz dunkelbraunen bis schwarzen Farbstoff bilden, der in Chloroform löslich ist. Auf Agar hingegen soll die Farbstoffbildung fehlen. Wohl konnte ich mich von der Gelbfärbung von alten Diphtheriekulturen überzeugen, niemals aber konnte ich rötlichen, braunen oder schwarzen Farbstoff konstatieren.

Die Differenzierung des Diphtheriebacillus von anderen Bazillen, namentlich von den Pseudodiphtheriebazillen wird geübten Untersuchern, wie M. Neisser und R. Scheller hervorheben, nicht schwer; die Gefahr einer Verwechselung mit Pseudodiphtheriebazillen ist schon deshalb nicht so groß, weil Pseudodiphtheriebazillen lange nicht so oft vorkommen, wie allgemein angenommen wird. Im Gegenteil, trotz der ungeheuern Zahl der mir zur Untersuchung eingesandten Rachenproben, ist es mir verhältnismäßig nur selten möglich gewesen, Pseudodiphtheriebazillen habhaft zu werden. Was viele Untersucher als Pseudodiphtheriebazillen ansehen, sind in vielen Fällen entweder kurze Formen von Diphtheriebazillen oder aber Bakterien aller Art, die in der Mundhöhle

vorkommen, aber dem geübten Beobachter gleich von vornherein nicht als Diphtheriebazillen oder diphtheriebazillenverdächtige Mikroorganismen imponieren. Ich stelle mich hier in Widerspruch mit R. O. Neumann, der angibt, daß fast in jeder Nase Pseudodiphtheriebazillen gefunden werden können. In den meisten Fällen wird bereits die Züchtung auf Serum, mit nachfolgender Doppelfärbung eines Klatschpräparates eine sichere Diagnose geben.

Für die Diagnose des Diphtheriebacillus ist vor allem die Form und die Größe zu beachten. Wenn auch die Größe und die Form des Diphtheriebacillus variiert, so ist dies doch wesentlich auf Alter und Degeneration der Kultur zurückzuführen. In der frisch aus den Krankheitsprodukten gezüchteten Kultur hingegen ist Größe und Form meistens sehr charakteristisch. Ein geübtes Auge, das sehr oft Diphtheriebazillen und diphtheriebazillenähnliche Stäbchen nebeneinander gesehen hat, wird, wie R. O. Neumann, M. Neisser, R. Scheller berichten, meistens bereits aus Größe und Form der Stäbchen Diphtheriebazillen diagnostizieren lassen.

Eine Ausnahme hiervon bilden die kurzen plumpen Formen, die Reichenbach und R. Scheller beschrieben haben. Doch sind auch diese dadurch charakterisiert, daß meistens in denselben Kolonien die grazilen Formen neben den plumpen anzutreffen sind oder wenigstens neben den Kolonien mit plumpen Stäbchen zumeist auch einzelne Kolonien mit grazilen Stäbchen anzutreffen sind, und daß die plumpen Formen bei Umzüchtung in die grazilen übergeführt werden können.

Was die Körnchenfärbung anlangt, so ist sie an und für sich für den Diphtheriebacillus nicht charakteristisch, da eine große Anzahl von Bazillen ebenfalls sich nach Neisser färben lassen. Wohl aber wenn Form und Größe charakteristisch ist, so wird positive Neißerfärbung zu einem ganz verläßlichen Differenzierungsmittel für die Diphtheriediagnose, vorausgesetzt daß die Kulturen nicht zu jung sind und deshalb keine Körnchenfärbung geben. Namentlich für die plumpe kurze Form ist die Neißerfärbung zur Differenzierung von den Pseudodiphtheriebazillen charakteristisch; letztere zeigen nicht oder höchstens vereinzelt Neißerfärbung, während jene gut nach Neisser sich färben.

Sehr charakteristisch und für die Differenzierung sehr geeignet ist das Wachstum auf dem für den echten Diphtheriebacillus elektiven Nährboden, auf dem Löfflerschen Blutserum. Weder die Pseudodiphtheriebazillen noch die Xerosebazillen gedeihen auf dem Löfflerserum so schnell und so üppig, wie der Diphtheriebacillus. Während bereits nach 9 Stunden die Diphtheriebazillenkolonien gut, noch besser nach 12 Stunden entwickelt sind, sind nach 12 Stunden die Xerosebazillenkolonien überhaupt noch nicht sichtbar, die Pseudodiphtheriebazillenkolonien nur sehr schlecht entwickelt. Während die Kolonien des Diphtheriebacillus auf Serum graugelblich sind, ein mattes Aussehen haben, sehr gezähnt und zerrissen sind und sich in Wasser sehr schlecht zerreiben lassen, haben die Pseudodiphtheriebazillen — seltene gelbe Formen abgesehen — meist weiße, feuchte, porzellanartig glänzende, weniger gezähnte kleinere Kolonien, die sich in Wasser sehr gut verteilen. Auch die Reinkultur der Pseudodiphtheriebazillen auf Serum zeigt einige Unterschiede von der Diphtheriekultur und zwar wie Lewandowsky beschreibt: die weißlichere Farbe, den feuchteren Glanz, die flachere Wölbung, größere Neigung zum Konfluieren und zur seitlichen Ausbreitung. Die Xerosebazillen unterscheiden sich von den

anderen Bazillen der Gruppe, durch ihr langsameres Wachstum, die Kolonien bleiben klein, konfluieren nicht, zeigen matte Oberfläche und eine sehr trockene Resistenz. GRAHAM-SMITH benutzt zur Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebacillus und Pseudodiphtheriebacillus das Wachstum der beiden auf Kartoffelagar: Die Diphtheriebazillen geben kleine, durchsichtige oder leicht gräuliche Kolonien, die in der Mitte etwas dunkler und granuliert sind; die Kolonien des Pseudodiphtheriebacillus sind mittelgroß, weiß, undurchsichtig und von glatter Oberfläche. Diese Unterschiede sollen konstant und charakteristisch sein.

Was die Säure- und Alkalibildung anlangt so sind diese Eigenschaften weder bei Diphtheriebazillen noch bei den Pseudodiphtheriebazillen konstant und können daher nicht mit Erfolg zur Differenzierung herangezogen werden.

KNAPP gibt zur Differenzierung das verschiedene Verhalten gegenüber einzelnen Zuckerarten an. Als Nährboden wird verwandt ein Gemisch von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Rinderserum, das sehr kurze Zeit auf 100° erhitzt wird, damit die Enzyme getötet werden; das Gemisch ist zuckerfrei. Es wird zu allen Proben 1% einer 5proz. Lackmuslösung zugesetzt, sowie zu den einzelnen Proben je 1% verschiedener Zuckerarten. KNAPP gibt folgendes Verhalten an:

Pseudodiphtheriebazillen vergären keine Zuckerart. Röhrchen bleiben blau.

Diphtheriebazillen vergären unter Gerinnung des Nährbodens und Säurebildung Dextrose, Mannit, Maltose und Dextrin: Röhrchen werden rot; lassen aber unverändert Saccharose: Röhrchen bleiben blau.

Xerosebazillen vergären unter Gerinnung und Säurebildung Dextrose, Mannit, Maltose, Saccharose: Röhrchen werden rot; lassen unverändert Dextrin: Röhrchen bleiben blau.

BRONSTEIN und GRÜNBLATT geben zur Differenzierung ein verschiedenes Verhalten der gewöhnlichen, der Diphtheriebazillen- und Pseudodiphtheriebazillenbouillon gegenüber dem MANKOWSKIschen Reagens (bestehend aus Säurefuchsin und Indigokarmin) an:

Gewöhnliche Bouillon + Mankowskireagens wird blau,
Diphtheriebazillenbouillon + Mankowskireagens wird rubinrot,
Pseudodiphtheriebazillenbouillon + Mankowskireagens wird grün.

OMELIANSKI gibt als Differenzierungsmittel einen ameisensäurehaltigen Nährboden an. Zu 2% Agar oder zu Bouillon wird 0,5% ameisensaures Natron und etwas Phenolphthalein (1 ccm einer $^1/_{100}$proz. Lösung auf 5 ccm Agar bzw. Bouillon hinzugesetzt.)

Diphtheriebazillen zersetzen die Ameisensäure nicht, Nährboden bleibt unverändert.

Pseudodiphtheriebazillen zersetzen die Ameisensäure unter Bildung von Wasserstoff und Kohlensäure; es entstehen lösliche Karbonate; dadurch wird der Nährboden alkalisch; und es entsteht infolge des Phenolphthaleingehaltes Rosafärbung.

Die Angaben von KNAPP, BRONSTEIN und GRÜNBLATT sowie OMELIANSKI bedürfen noch der Nachprüfung.

Am wichtigsten, dort, wo alle andern Differenzierungsmittel versagen, ist das Tierexperiment; Pseudodiphtheriebazillen töten nie Meerschweinchen unter typischem Diphtherietod. Wohl aber kann es hier und da bei

echten Diphtheriebazillen vorkommen, daß das Meerschweinchen am Leben bleibt, allein auch hier wird man fast immer wenigstens Krankheitssymptome hervorrufen können, welche auf die Diphtheriebazillennatur des fraglichen Bacillus schließen lassen. Pseudodiphtheriebazillen werden nie virulent, während avirulente Diphtheriebazillen unter Umständen wieder virulent werden. Bemerkt sei, daß die Meerschweinchenvirulenz und die Menschenpathogenität der Diphtheriebazillen miteinander nicht parallel gehen, daß sehr pathogene Diphtheriebazillen für Meerschweinchen weniger virulent sein können, als andere weniger menschenpathogene Stämme. Betont muß aber werden, daß auch für ein und denselben Stamm die Pathogenität sehr schnell sich ändern kann, äußerst schnell erworben und auch wiederum verloren werden kann.

Ferner kann man für die Differentialdiagnose die Toxinbildung seitens des Diphtheriebacillus heranziehen, sowie die kurative Wirkung eines sichern Diphterieantitoxins auf die Infektion mit dem fraglichen Erreger, sowie auf die Vergiftung mit dem von dem fraglichen Erreger gebildeten Gift. Das Diphtherieantitoxin wirkt nur gegen die Diphtheriebazilleninfektion und die damit verbundene Intoxikation, sowie gegen die Intoxikation mit bakterienfreiem Diphtherietoxin. (Petrie u. a.).

Schließlich wurde noch versucht, die Agglutination zur Differenzierung des Diphtheriebacillus und der diphtheriebazillenähnlichen Bakterien heranzuziehen (Lipstein, Schwoner, Lubowski, Wassermann, Santori u. a.). Die agglutinierenden Sera wurden meistens so gewonnen, daß man steigend bis zu hohen Dosen Diphtheriebazillenleiber oder lebende Bazillen mit Antitoxindosen zum Zwecke der Ausschaltung der Toxinwirkung und der Antitoxinbildung vermischt, injizierte. Es hat sich notwendig erwiesen, polyvalente Sera durch Injektion verschiedener Diphtheriebazillenstämme zu erzeugen. Während Diphtheriebazillenbouillon oder -aufschwemmung nach vorher vorgenommener Homogenisierung agglutiniert wird, werden Pseudodiphtheriebazillen nicht agglutiniert. Wassermann benutzt hier koagulierende Sera in ihrer Wirkung auf Bakterienextrakte.

Schließlich verwendet Saul die verschiedenartige morphologische Beschaffenheit der als »Diphtheriepflanze« betrachteten Diphtheriekolonie und jener der Pseudodiphtheriebazillen als Differenzierungsmittel.

Die Toxinbildung, die Bindung des Antitoxins, die typische Infektiosität, sowie die Beeinflussung durch spezifische agglutinierende Diphtheriesera charakterisiert den Diphtheriebacillus als einen selbständigen, von den Pseudodiphtheriebazillen, denen diese Eigenschaften fehlen, zu trennenden Bacillus. Wenn auch namhafte Autoren, Roux und Schanz und in letzter Zeit auch v. Behring, die Pseudodiphtheriebazillen für avirulente Diphtheriebazillen halten, so muß doch das konstante, unveränderliche Fehlen obengenannter spezifischer Eigenschaften des Diphtheriebacillus bei den Pseudodiphtheriebazillen zu der sicheren Ansicht führen, daß die Pseudodiphtheriebazillen, abgesehen von einer gewissen morphologischen Verwandtschaft, mit dem Diphteriebacillus nichts zu tun haben.

Literatur.

Abbott and Gildersleeve, On the branching occasionally exhibited by bacillus diphtheriae. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, S. 273.

Axenfeld, Th., Zu dem Aufsatze von Schanz »zu Behrings neuester Diphtherietheorie«. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 14.

BEES, L., Recherches cliniques et expérim. sur le diagnostic de la diphtherie. Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belg., 1903, t. 17, p. 427—465.
BENDIX, Zur Chemie der Bakterien. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 2.
BILLINGS, The value of confirmatory cultures in diphtheria. New York. med. Journ. and Philad. med. Journ., 1903. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, S. 500.
BLUMENTHAL und LIPSKEROW, Vergl. Bewertung der Differentialmethoden zur Färbung des Diphtheriebacillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 38, S. 359.
BOSSE, Der Deyckesche Pepsin-Trypsinagar, ein Nährboden für Diphtheriebazillen. Ebd., Orig., Bd. 33, Nr. 6.
BOYCOTT, A. E., The seasonal prevalence of Hofmanns Bacillus. Journ. of Hyg., vol. 5, p. 223.
BRONSTEIN und GRÜNBLATT, Zur Frage der Differenzierung der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, S. 425.
CONCETTI, Über die aktinomykotische Form des Löfflerschen Bacillus in gewissen Zuständen saprophytischen Lebens. Arch. f. Kinderheilk., 1901, Bd. 31, Heft 3 u. 4.
CZERNO-SCHWARZ, B., Die Bedeutung der bakteriologischen Methoden für die Diphtheriediagnose. Ebd., Bd. 39, Heft 1—3.
DENNY, FRANCIS, Observations on the morphology of bac. diphth., bac. pseudodiphth. and bac. xerosis. Journ. of med. research, t. 9, p. 117—134.
ERBRICH, F., Neue Untersuchungsmethoden der Diphtheriebazillen. Gazeta lekarska, 1901. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 83.
FALIÈRES, E., Des granulations polaires du bac. diphthérique. Dissert. Bordeaux 1902.
FICKER, MARTIN, Eine neue Methode der Färbung von Bakterienkörnchen. Hyg. Rundschau, 1902, S. 1131.
FUSSELL, The value of throat cultures in diphtheria. Journ. of Amer. Med. Soc., 1901, Nov.
GALLI-VALERIO, B., Etudes bactériologiques etc. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, S. 465.
GIOELLI, Sui bacilli pseudodifterici etc. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 620.
GORHAM, Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 304.
GRAHAM-SMITH, A study of the virulence of diphtheria bacilli etc. Journ. of Hyg., 1904, vol. 4, p. 258.
Ders., The distribution of the diphtheria bacillus and the bacill. of Hofmann in the throats of contacts and normal persons. Ibid., vol. 3, p. 216—257.
GUÉRIN, Sur la non-identité de la diphthérie humaine et de la diphthérie aviaire. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 20.
HEIBERG, POOL, Die Länge des Diphtheriebacillus. Hospitalstidenden, 1902. Ref. Münch. med. Woch., 1903, S. 180.
HESSE, W., Über das Verhalten pathogener Mikroorganismen in pasteurisierter Milch. Zeitschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, S. 346.
KAMPMANN, HIRSCHBRUCH und LANGE, Massenerkrank. bei Enten usw. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, S. 214.
KISSKALT und PAPE, Ein Fall von periuterinem Exsudat usw. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 169.
KLEIN, E., Ein neuer pathogener Mikrobe zur Gruppe der Diphtheriebazillen gehörig (Bacterium muris). Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, Nr. 7, S. 488.
KNAPP, ARNOLD, Journ. of Med. Research, 1904 Nov., vol. 7.
LEWANDOWSKY, Die Pseudodiphtheriebazillen u. ihre Beziehungen zu den Diphtheriebazillen. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, Nr. 3 u. 4.
LIE, X., Om den bakteriologiske differidiagnose. Med. Revue, Jahrg. XVII, 1900, p. 129. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, S. 154.
LLANOS, ENRIQUE, Über das Wachstum der Diphtheriebazillen auf vegetabilischen Nährböden und Milch. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1903.
LONGO, A., Sulla morfologia del bacillo di Loeffler in rapporto alla prognosi delle forme difteriche. Riv. di clin. pediatrica, 1903, No. 7.
MICHELAZZI, L'importanza della ricerca batteriologica nella diagnosi clinica della difterite. Policlinico, 1904, vol. 11.
MÜLLER, Zur Ätiologie der Geflügeldiagnose. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, S. 423.
NEISSER, M., Die Untersuchung auf Diphtheriebazillen in zentralisierten Untersuchungsstationen. Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 14, S. 705.
NEUMANN, R. O., Bakteriol. Unters. gesunder und kranker Nasen, mit bes. Berücks. des Pseudodiphtheriebac. Zeitschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 33.
DE NIGRIS, B., Polkörner beim Diphtheriebacillus. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 482.

Ohlmacher, A. V., Morphologische Variation gewisser pathogener Bakterien. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 307.
Omelianski, Beitr. zur Differentialdiagnostik einzelner pathogener Bakterienarten. Ebd., Orig., Bd. 34, S. 1.
Peck, Wicliffe, A new differential Stain for the Klebs-Löffler bacillus a diphtheria. The Lancet, 1903, 10. Jan., p. 92.
Petrie, On the relationship of the pseudodiphtheria to the diphtheriabacillus. Journ. of Hyg., vol. 5, p. 134.
Piorkowsky, Über eine Modifik. der D.-B.-Färbung. Sitzung d. Berl. med. Ges., 19. Dez. 1900.
Pittfield zit. in der Arbeit von Blumenthal und Lipskerow (s. d.)
Reichenbach, Hans, Ein Fall von Rhinitis fibrinosa mit Diphtheriebazillen. Z. f. klin. Med., Bd. 38, Heft 4/6.
de Rovaart, Zur Neißerschen Färbung der Diphtheriebazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 29, Nr. 13, S. 575.
Rubinstein, S., Über das Verhalten einiger pathogener Bakterien in der Buttermilch. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 35, H. 3/6.
Santori, Felice, Agglutination. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 122.
Saul, E., Beiträge zur Morphologie der pathogenen Mikroorganismen. Diphtherie und Pseudodiphtherie. Münch. med. Woch., 1905, No. 10.
Schanz, Zu Behrings neuester Diphtherietheorie. Ebd., 1902, Nr. 2.
Schauffler, Zur Färbung von Diphtheriebazillen und Choleravibrionen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 212.
Scheller, R., Beiträge zur Diagnose und Epidemiologie der Diphtherie. Ebd., Orig., 1906, Bd. 40, Heft 1, p. 1.
Schick, B. und H. Ersettig, Zur Frage der Variabilität der Diphtheriebazillen. Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 35.
Schwoner, J., Über Differenzierung der Diphtheriebazillen von den Pseudodiphtheriebazillen. Naturf. Vers. Karlsbad 1902.
Ders., Ein Beitrag zur Kenntnis der Pseudodiphtheriebazillen. Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 50, S. 1385.
Simon, D., Die desinfektorische Krafter wärmter Sodalösungen usw. Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43, S. 349.
Spirig, W., Studien über den Diphtheriebacillus. Ebd., 1903, Bd. 42, S. 420.
Steinhaus, F., Corynebacterium pseudodiphthericum commune als Erreger eines Hirnabszesses. Münch. med. Woch., 1905, Nr. 37.
Streit, Hans, Untersuchungen über die Geflügeldiphtherie. Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 46, S. 407.
Testi, Azione dei geli e disgeli alternati sulla vitalità e virulenza di alcuni batteri patogeni. La Rif. med., 1902, No. 41.
Washtown und Goadby, Some points in connection with the bacteria of the mouth. (Transaction of ondotological Society of Great Britain, June 1896.) Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 491.
Winslow, Vorläufige Mitteilung über chromogene Kulturen von B. diphtheriae. (Ges. amer. Bakter., 4. Jahressitz., 30.—31. Dez. 1902, Washington.) Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 276.
Zupnik, Die Ätiologie d. Diphtherie. Sonderabdr. Prag. med. Woch., 1902.

Tierpathogenität des Diphtheriebacillus.

Das Testobjekt für die Pathogenität des Diphtheriebacillus, sowie für die Echtheit des in Krankheitsprodukten gefundenen Diphtheriebacillus ist das Meerschweinchen. Wenn man Meerschweinchen von einer 24-stündigen Diphtheriebazillenbouillonkultur wenige Tropfen bis 1 ccm subkutan unter die Bauchhaut injiziert, so kann man binnen kurzer Zeit charakteristische Krankheitserscheinungen konstatieren. Nach kurzer Zeit bereits sieht man, daß die Tiere krank sind, sie verweigern Nahrungsaufnahme, verkriechen sich, sträuben ihre Haare. Bereits nach 12—24 Stunden zeigt die Injektionsstelle ein deutliches Infiltrat. Die Temperatur geht unter die Norm, die Tiere fühlen sich ungewöhnlich kalt an, nach 2—4 Tagen tritt der Exitus ein.

Die Obduktion solcher eingegangenen Tiere ergibt: an der Injektionsstelle selbst graue Massen, die aus Diphtheriebazillen bestehen, dann in der Umgebung der Impfstelle, oft die ganze Bauchseite des Tieres einnehmend, ein teigiges, sülziges, oft sanguinolentes Ödem des Unterhautzellgewebes, oft auch der angrenzenden Muskulatur. Das Ödem enthält stets zahlreiche Diphtheriebazillen. Die Inguinal- und Achselhöhlendrüsen sind vergrößert, ödematös, zeigen Rötung, sowie markige Schwellung und enthalten ebenfalls meistens Diphtheriebazillen.

In der Brust und Bauchhöhle findet sich ein reichliches, seröses, manchmal sanguinolentes Exsudat, dessen Menge in der Brusthöhle meist so groß ist, daß die Lungen von demselben komprimiert werden. Auch das Perikard ist meist mit serösem Exsudat erfüllt; nicht selten findet man Fibrinmembranen oder Stränge, die Pleuralhöhlen durchziehend. Die Lungen selbst zeigen Zeichen von Atelektase.

Die Milz ist nicht verändert, nur manchmal etwas hyperämisch. Der Darm in seinen obern Teilen, sowie Leber und Nieren sind meist hyperämisch. Charakteristisch für die Diphtherie beim Meerschweinchen ist die starke Vergrößerung und blutige Durchtränkung der Nebennieren, in welchen man meist auch Hämorrhagien nachweisen kann. Die Farbe der Nebennieren schwankt von rosarot bis zu tiefdunkelrot, manchmal beinahe schwarz.

Wenn auch einige Autoren angeben, Diphtheriebazillen im serösen Exsudat, sowie in den Organen des infizierten Meerschweinchens gefunden zu haben, so dürfte dieser Befund, wenn er nicht auf Versuchsfehlern beruht, zu den Seltenheiten gehören, denn die meisten Untersucher fanden Exsudat sowie innere Organe diphtheriebazillenfrei; es konnten aber in dem Exsudate Toxine nachgewiesen werden.

Tritt der Tod nicht nach 2—4 Tagen ein, sondern erst später, wie es unter Umständen vorkommt — manchmal sterben die Tiere erst nach 8 Tagen, zuweilen erst nach Monaten — so konstatiert man doch stets eine Infiltration der Impfstelle, mit vorübergehender sülzig-teigiger ödematöser Schwellung des subkutanen Zellgewebes, die meist in Nekrose und Abstoßung der Haut übergeht. Das entstehende Geschwür kann vernarben oder bis zum Tode des Tieres bestehen bleiben. Allmählich entsteht eine subkutane Schwarte. Die Tiere sterben unter beständig zunehmender Abmagerung. Vereinzelt wurden bei solchen Tieren auch Lähmungserscheinungen beobachtet. Die einzigen Befunde bei der Obduktion sind die beschriebenen Veränderungen an der Injektionsstelle, sowie die Abmagerung der Tiere.

An der Impfstelle findet man unter Umständen noch bei sehr spätem Exitus virulente Diphtheriebazillen.

Die geschilderten Krankheitssymptome, sowie die Befunde bei der Obduktion sind auf die Produktion des Diphtheriegiftes seitens der Diphtheriebazillen an der Impfstelle zurückzuführen, nicht auf eine Vermehrung und Wucherung der Diphtheriebazillen im Organismus.

In seltenen Fällen kommt es vor, daß auch bei großen Dosen echte Diphtheriebazillen Meerschweinchen nicht töten, meist aber wird man jedoch in solchen Fällen wenigstens vorübergehend eine Infiltration der Bauchdecken, sowie krankhaftes Aussehen, und Freßunlust der Meerschweinchen konstatieren. In solchen Fällen wird es aber möglich sein, die Diphtherienatur der Infektion dadurch festzustellen, daß Paralleltiere, denen man dieselben Dosen unter gleichzeitiger Antitoxin-Darreichung gibt, von diesen Symptomen verschont bleiben.

Außerdem werden solche Stämme unter nicht genau kontrollierbaren Bedingungen wiederum virulent.

Jedenfalls möchte ich hier nochmals warnen, aus der vorübergehenden geringen oder fehlenden Tiervirulenz eines sonst als echter Diphtheriebacillus sich charakterisierenden Bacillus für die Pathogenität für Menschen irgend welche Schlüsse zu ziehen. Denn es besteht kein Parallelismus zwischen der Virulenz gerade des Diphtheriebacillus für das Meerschweinchen und der Schwere der Erkrankung, die derselbe Bacillus beim Menschen hervorrufen kann.

Die Frage, ob sich bei Tieren durch Diphtheriebazillen Diphtherieprozesse, wie sie beim Menschen hervorgerufen werden, erzeugen lassen, ist hauptsächlich durch Henkes vorzügliche Untersuchungen im positiven Sinne entschieden worden. Auf die verschiedenen Weisen, wie bei verschiedenen Tieren, diphtheritische Pseudomembranen erzeugt werden, will ich nicht näher eingehen, da in Becks Abhandlung über Diphtherie im II. Band dieses Handbuches ausführlich darüber berichtet worden ist, und da seither keine wichtigeren Untersuchungen auf diesem Gebiete angestellt worden sind. Ich möchte nur kurz zusammenfassen, daß es mittelst intratrachealer Impfung bei Meerschweinchen, jungen Hunden, jungen Tauben, Hühnern usw. regelmäßig gelingt, typische diphtheritische Pseudomembranen zu erzeugen (mitunter auch beim Kaninchen), daß ferner Impfung auf die Kornea von Katzen typische Pseudomembranen hervorruft. Außerdem kann man durch Impfung von Diphtheriebazillen auf die Vulva oder in die Vagina junger Meerschweinchen Pseudomembranen erzeugen, ja sogar auf diesem Wege die Tiere durch die darauf folgende Intoxikation ad exitum kommen sehen.

In den Pseudomembranen findet man die Diphtheriebazillen — meist in Reinkultur so angeordnet, wie bei menschlicher Diphtherie. Dadurch daß es gelingt, experimentell durch Diphtheriebazillenreinkulturen bei Tieren diphtheritische Pseudomembranen zu erzeugen, ist meines Erachtens der einzig diskutable Einwand gegen die ätiologische Bedeutung der Diphtheriebazillen, daß wohl die Diphtheriebazillen bei der menschlichen Diphtherie mitbeteiligt sind, aber für sich allein nicht als spezifische Erreger der Diphtherie angesehen werden müssen, gründlich widerlegt.

Von neueren Arbeiten über Infektion von Tieren durch den Diphtheriebacillus möchte ich zunächst erwähnen jene von E. Fritsche; Fritsche konnte durch Einreibung von Diphtheriereinkulturen sowie von diphtheritischen Krankheitsprodukten auf die rasierte Bauchhaut Meerschweinchen tödlich infizieren; der Krankheitsverlauf dauert länger als bei subkutaner Infektion; man findet sehr charakteristische Veränderungen der Impfstelle. Die Diphtheriebazillen dringen nicht tief in die Haut ein.

Dann seien noch die Versuche Bossis berührt, nach welchen schwangere Tiere die Diphtheriebazilleninfektion sowie die Intoxikation mit Diphtherietoxin besser bestehen als die Kontrolltiere; die Schwangerschaft wird meistens aber gestört. Schließlich seien noch Versuche von F. Meyer mitgeteilt, nach welchen es gelingen soll, nach Verletzung einer Herzklappe, durch nachfolgende intravenöse Injektion von Diphtheriebazillen eine ulzeröse Endokarditis zu erzeugen, aus welcher sich Diphtheriebazillen züchten lassen.

Literatur.

Bossi, Über die Widerstandskraft von Tieren während der Schwangerschaft und im Puerperium gegen Infektion und Intoxikation. Arch f. Gynäk., Bd. 38.
Dalmasso, Sul passagio dei microorganismi patogeni e delle loro tossine attraverso le discontinuita della cute. La Rif. med., 1902, No. 8—10.
Fritsche, E., Versuche über Infektion durch kutane Impfung bei Tieren. Arb. aus d. kais. Gesundheitsamt, Bd. 18, Heft 3.
Meyer, F., Zur Bakteriologie d. experimentellen Endokarditis. v. Leyden-Festschrift, 1902, Bd. 2, S. 443.

Das Diphtheriegift und seine Wirkung.

Wie ich bereits erwähnt habe, verbreiten sich die Diphtheriebazillen selbst zumeist nicht im Organismus, sondern bleiben auf die Pseudomembranen oder im Tierversuch auf die Umgebung der Impfstelle beschränkt. Wenn trotzdem Allgemeinerscheinungen von so schwerer Natur, wie sie bereits im vorigen Kapitel beschrieben wurden, zustande kommen, so mußte dieser Befund bereits früh zur Erkenntnis führen, daß wir es mit Giften zu tun haben, die die so schweren Allgemeinerscheinungen bewirken.

Bereits Löffler hat in seiner ersten Arbeit auf die spezifische Giftproduktion seitens der Diphtheriebazillen hingewiesen. Später führte er für die Richtigkeit seiner Anschauungen von der Giftbildung den Beweis, indem er aus Diphtheriebazillen-Glyzerinextrakten durch Fällung mit Alkohol einen Niederschlag erhielt, der in Wasser gelöst, Meerschweinchen unter denselben Erscheinungen tötete wie die Diphtheriebazillen selbst.

Roux und Yersin brachten sodann den gänzlich einwandfreien Beweis für die Giftproduktion der Diphtheriebazillen, indem sie mit bakterienfreien Filtraten von Bouillonkulturen die typischen Diphtherieerscheinungen bei Tieren hervorrufen konnten. Die beiden Autoren fanden ferner, daß ältere (42tägige) Kulturen toxischer sind als 7tägige Bouillonkulturen. Kolisko und Paltauf konnten die Befunde vollständig bestätigen.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Diphtheriebazillen durch ihr Gift wirken.

H. Kossel bewies durch seinen Versuch, in welchem er feststellte, daß die Diphtheriebazillenleiber selbst verhältnismäßig nur wenig Giftigkeit zeigen, daß das Diphtherietoxin ein Sekretionsprodukt des Diphtheriebacillus ist, und kein Endotoxin, als welches es erst durch Zerstörung des Bazillenleibes frei werden würde.

Es sei hier erwähnt, daß, wie es bereits früher Gamaleia getan hatte, in neuerer Zeit Salus das Diphtheriegift für ein Endotoxin ansieht, eine Ansicht, die bis jetzt von den meisten Untersuchern nicht geteilt wird.

Bei der Gewinnung des Diphtheriegiftes wird es sich hauptsächlich um die Erfüllung der Forderung handeln, in möglichst geringer Flüssigkeitsmenge möglichst viel Gift zu erhalten.

Erwähnt sei, daß in den verschiedenartigsten flüssigen Medien, so auch in eiweißfreien Nährflüssigkeiten Diphtheriebazillen Toxin produzieren, daß aber am geeignetsten Rindfleischbouillon mit einem Zusatz von 0,5 % Kochsalz und 2 % Pepton Chapoteaut für die Giftgewinnung sich erwiesen hat.

Wichtig für die Toxinproduktion ist der Alkalitätsgrad der Bouillon; da die Säuerung, wie sie bei gewöhnlicher Bouillon nach einiger Zeit des Wachstums beobachtet wird, für die Toxinproduktion schädlich ist, so suchte man auf verschiedenem Wege, diesem Übel zu steuern. Schon der Zusatz von 2 % Pepton hält die Säurebildung bis zu einem gewissen Grade zurück. Praktisch hat es sich auch erwiesen, der Bouillon etwas Alkali zuzusetzen. Am zweckmäßigsten erweist sich wohl das Verfahren Ruetes, der durch Zusatz von Marmorstückchen zur Bouillon die schädliche Säuerung hintanhalten will. Die bereits früher gemachten Beobachtungen bezüglich der Bedeutung der alkalischen Reaktion für die Giftproduktion bestätigt in neuerer Zeit Murillo.

Von Wichtigkeit ist es zu wissen, daß auf zuckerhaltigen Nährböden kein Toxin gebildet wird, wie Spronck, Blumenthal u. a. nachgewiesen haben. Deshalb wird vielfach auch das Fleisch erst, wenn es bereits seinen Glukosegehalt durch leichte Fäulnis verloren hat, zur Bouillonbereitung verwandt. Doch soll der sehr geringe Glukosegehalt (0,2 %) der gewöhnlichen Fleischbouillon die Toxinproduktion nicht schädigen, nach manchen Autoren sogar fördern.

Wichtig ist, daß genügend Luft zur Bouillon gelangen kann, da bei Luftmangel die Giftproduktion leidet. Mit Erfolg hat daher Aronson zur Giftbereitung die Diphtheriebazillen in Oberflächenkulturen gezüchtet. Auch Schütteln erweist sich als geeignet. Jedoch darf die Luftzufuhr nicht zu stark sein, da sonst das Gift zersetzt wird.

Was die Zeit und die Menge der Toxinproduktion anlangt, so gilt folgendes: Bereits nach $1\frac{1}{2}$—2 Tagen kann man Toxinbildung nachweisen, das Maximum wird bei verschiedenen Kulturen zu verschiedenen Zeiten erreicht, die Zeit schwankt zwischen dem 8. und 21. Tage. Hierauf erfolgt Abnahme der Giftigkeit, infolge Zerfall der Toxine in Toxoide.

Murillo beobachtete, daß stets alkalisch bleibende Bouillon ihr Toxizitätsmaximum bereits innerhalb 8 Tagen erreicht, dieses Maximum bis zum 16. oder 17. Tage beibehält, worauf durch Zerfall von Toxin eine Abnahme an Giftigkeit bis zum 24. Tage erfolgt. Innerhalb der nächsten 48 Stunden soll angeblich Zerfall der Bazillenleiber und Freiwerden von Toxin die Giftigkeit wieder auf das frühere Maximum bringen, worauf ein ständiges Sinken des Giftwertes eintritt.

Will man daher den Gehalt an Toxinzersetzungsprodukten (Toxoiden) vermeiden und zugleich ein möglichst starkes Gift haben, so muß man Kulturen anwenden, die nicht älter als 16—20 Tage sind.

Die Giftproduktion ist sehr schwankend; selbst derselbe Stamm im gleichen Nährboden zeigt nicht immer dasselbe Verhalten. Die Toxinbildung geht nicht parallel der Virulenz.

Wechsberg teilt mit, daß es ihm gelang, durch Züchtung der Diphtheriebazillen auf antitoxinhaltigem Serum, eine Steigerung der Toxinproduktion bis auf das 10fache hervorzurufen. Er führt dies auf eine Immunisation der Bakterien, gegen das Antitoxin zurück, welche zur vermehrten Bildung von Rezeptoren (Toxin) Veranlassung gibt.

Zur Abtötung der Diphtheriebazillen, sowie zur Konservierung des Giftes, wird nach dem Vorgehen von Ehrlich und Wassermann am besten Toluol verwandt: Die Kulturen werden durch ein doppeltes Papierfilter filtriert, hierdurch werden die groben Bakterienhäute zurückgehalten. Das Filtrat wird mit Toluol zwei Finger hoch überschichtet; innerhalb von 2 Tagen wird häufig geschüttelt und so werden die

Diphtheriebazillen sicher abgetötet. Wird dieses Filtrat mit Toluol kühl und vor Licht geschützt aufbewahrt, so hält sich das Toxin sehr lange, nach Abba zwei Jahre lang.

Schon frühzeitig wurden Versuche zur Reindarstellung des Diphtherietoxins gemacht. Bereits Löffler erhielt durch Extraktion von Diphtheriebazillenfleischbrei mit Glyzerin eine toxische Substanz, die durch Alkohol fällbar war und die er den »Enzymen« anreihte.

Roux und Yersin sowie spätere Autoren gelangten durch mannigfache Ausfällungsmethoden zu sehr toxischen Trockenpräparaten. Durch Absättigung der Diphtheriegiftbouillon mit Chlorcalcium, Ammonsulfat, Calciumphosphat u. dgl. wird ein voluminöser Niederschlag erzeugt, von welchem das Toxin mitgerissen wird. Wenn man diesen Niederschlag im Vakuum trocknet, so bekommt man ein ausgezeichnet haltbares Gift, das viel länger aufbewahrt werden kann, als im feuchten Zustande.

Brieger und Fraenkel suchten zu einer Reindarstellung des Giftes durch Ausfällung der Bouillon durch Ammoniumsulfat oder Natriumsulfat, und durch mehrmalige Fällung des aufgelösten Niederschlages mit Alkohol zu gelangen. Der Rückstand wurde hierauf durch Dialyse von den noch anhaftenden Bestandteilen befreit, sodann im Vakuum bei 40° getrocknet. Das »Reingift« erwies sich nicht sehr wirksam, da erst 2,5 mg pro Kilogramm Tier tödlich waren (die Tiere starben nach langer Krankheit unter Abmagerung, Nekrose der Impfstelle, sowie Lähmungserscheinungen). Brieger und Fraenkel bezeichnen ihr Gift als Toxalbumin.

Auch Wassermann und Proskauer, welche durch Modifikation der eben beschriebenen Methode eine Reindarstellung des Giftes erzielen wollten, erhielten nur eine Substanz von verhältnismäßig geringer Toxizität. Toxischer erwiesen sich Substanzen, die Wassermann und Proskauer aus dem Blute und den Organen der an Diphtherie eingegangenen Tiere durch Glyzerinextraktion gewinnen konnten.

Brieger und Boer ist es gelungen, das Toxin von den anhaftenden Eiweißkörpern zu befreien. Die Giftbouillon wurde durch das doppelte Volumen einer 1proz. Zinkchloridlösung gefällt. Der entstandene und gründlich mit Wasser gewaschene Niederschlag wird dann mit 3- bis 6proz. Ammoniumkarbonatlösung geschüttelt, sodann durch Zusatz von Ammoniumphosphat in Lösung gebracht. Das ungelöste Zinkphosphat wird durch eine nunmehr folgende Filtration durch gehärtete Filter entfernt. Das Filtrat wird mit Ammonsulfat gesättigt, sodann in Wasser gelöst, dann nochmals durch Natriumsulfatpulver gefällt. Die Peptone bleiben in Lösung, das Toxin ist im Niederschlage. Das Toxin zeigt keine Eiweiß- und keine Peptonreaktion mehr; es ist optisch inaktiv und läßt sich auf chemischem Wege in keine bekannte Gruppe der organischen Substanzen einreihen.

Brieger und Boer haben durch ihre schönen Untersuchungen bewiesen, daß das Diphtheriegift kein Protëin ist; gleichzeitig ist es ihnen gelungen, das Diphtheriegift jedenfalls viel reiner darzustellen, als es vorher geschehen war.

Auclair erhält durch Extraktion von bei 100° abgetöteten Diphtheriebazillen mit Äther, der filtriert und auf Porzellan eingedampft wird, eine fettige Flüssigkeit, die Giftwirkung zeigt.

Belfanti isolierte aus Diphtheriebazillenkulturen ein Nuklein, welches die Wirkungsweise des Diphtherietoxins aufweist, und welches schon in kleinsten Dosen 0,5 mg subkutan Meerschweinchen von 250 g in

2—3 Tagen unter typischen Diphtherieerscheinungen tötet. Die Wirksamkeit dieses Nukleins wird durch Antitoxin neutralisiert. BELFANTI hält das Diphtheriegift für ein wahres Nuklein.

Trotz all der Versuche einer Reindarstellung des Diphtheriegiftes muß betont werden, daß es bisher doch noch nicht gelungen ist, das Gift in chemisch reinem Zustande zu erhalten. Was man von seiner chemischen Beschaffenheit sagen kann, ist nur, daß es wahrscheinlich kein Eiweißkörper ist.

Das Diphtheriegift ist sehr empfindlich und wird bereits durch Erhitzung auf 60° ziemlich rasch zerstört, sehr schnell durch Erhitzung auf 100°; doch bleibt eine Fähigkeit zurück, bei Tieren unter Abmagerung und Spätlähmungen langsam zum Tode führende Intoxikationen hervorzurufen. Ebenso wird das Gift durch Sauerstoff, sowie durch Licht geschädigt. Ebensowenig verträgt das Diphtherietoxin Einwirkung von Säuren.

Durch Darmsaft und Pankreassaft wird das Toxin zerstört und verdaut (PALTSCHIKOWSKI, DASSO, SÜSSWEIN). Daher kommt es, daß das Diphtheriegift nicht vom Magendarmkanal aus wirkt.

Auch durch Antiseptica wird es sehr leicht zerstört.

Wir müssen nun die Wirkungsweise des Diphtheriegiftes auf den tierischen und menschlichen Organismus des näheren besprechen. Das Diphtheriegift wirkt bereits in minimalen Dosen tödlich; wenn man bedenkt, daß bereits $^1/_{20}$ mg aschefreier Substanz, von welcher vielleicht nur der geringste Bruchteil reines Toxin ist, für Meerschweinchen tödlich ist, so kann man sich beiläufig eine Vorstellung von der Giftigkeit des Toxins machen.

Die Empfindlichkeit verschiedener Tierspezies gegen das Diphtherietoxin ist durchaus verschieden. Als hauptsächliches Testobjekt für das Diphtheriegift gilt das Meerschweinchen, das sehr exakt auf die Intoxikation mit Diphtherietoxin reagiert. Daneben sind auch Kaninchen, junge Tauben, sowie junge Hunde zu Versuchen mit Diphtheriegift geeignet.

Von den Allgemeinerscheinungen, die das Diphtheriegift hervorruft, ist am frühesten zu beobachten eine Steigerung der Temperatur, die nach MINNE bei einfach tödlicher Dosis bereits nach 1 Stunde in Erscheinung tritt, ihr Maximum bereits nach 6 Stunden erreicht, worauf nach weiteren 9 Stunden ein langsames stetiges Sinken der Temperatur bis tief unter die Norm statthat. Bei stärkeren Dosen beobachtete MINNE ein noch frühzeitigeres und rapideres Steigen der Temperatur, die früher ihr Maximum erreicht; es kann in solchen Fällen der Abfall der Temperatur fehlen, was schon früher auch COURMONT und DOYON konstatiert hatten.

Auffallende Störungen werden am Blutkreislaufe beobachtet. Vor allem besteht eine sehr starke Gefäßerweiterung, die auf Lähmung der vasokonstriktorischen Zentren zurückzuführen ist, und die auch ohne Beteiligung des Herzens zu einem bedeutenden Sinken des Blutdruckes führen kann (KRASNOW). Des weiteren tritt sehr in Vordergrund eine Affektion der Herztätigkeit.

Während ROMBERG, PÄSSLER, BRUHNS und MÜLLER das Verhalten des Herzens auf die Vasomotorenlähmung zurückführen und eine primäre Schädigung des Herzens leugnen, scheinen die Untersuchungen KRASNOWS, STEYSKALS, vor allem aber EPPINGERS dafür zu sprechen, daß das Toxin eine direkte Schädigung des Herzens hervorruft, welche

unabhängig von der Nervenzentrenlähmung zur Beobachtung kommen kann. EPPINGER fand schwere Veränderungen des Herzmuskels, die er als Myolyse bezeichnet und die er auf eine direkte Einwirkung (Verankerung) des Diphtheriegiftes auf den Herzmuskel zurückführt.

Am Herzen beobachtet man zwei Stadien der Schädigung; zuerst eine Exzitation, sodann eine Herabsetzung der Herztätigkeit, die zur Lähmung der Herztätigkeit führen kann (STEYSKAL, KRASNOW).

KOMOTZKI beobachtete bei Diphtherieintoxikation von Kaninchen an den Gefäßen nebst der Erweiterung noch eine entzündliche kleinzellige Infiltration der Gefäßwand.

Das Blut selbst wird durch das Diphtherietoxin erheblich geschädigt. Der Hämoglobingehalt des Blutes wird herabgesetzt (KUCHARZEWSKI, PARIS). Die roten Blutkörperchen sind vermindert (PARIS), außerdem tritt eine starke Hyperleukozytosis, sowie eine Polynukleosis deutlich in Erscheinung (KUCHARZEWSKI, PARIS und SALOMON, L. G. SIMON). Nach L. G. SIMON bewirkt das Diphtheriegift zunächst Hypoleukozytose, die erst später sich allmählich zur Hyperleukozytose umwandelt. Nur in schweren Fällen bleibt die Hyperleukozytose aus. SIMON sieht in dem Vorhandensein oder Fehlen einer Hyperleukozytosis 4 Stunden nach der Intoxikation ein beachtenswertes Kriterium für die Prognose; in ersterem Falle (Hyperleukozytosis) dürfte das Tier zumeist mit dem Leben davon kommen; bei fehlender Hyperleukozytosis oder bei nach 4 Stunden vorhandener Hypoleukozytosis ist die Prognose schlecht.

Stets ist eine Abmagerung der Versuchstiere zu beobachten, die bei langsam verlaufenden Fällen oft das einzige in die Erscheinung tretende Krankheitssymptom sein kann.

Die inneren Organe zeigen bei Diphtherieintoxikation zumeist jene Hyperämie, die wir bereits bei der Infektion der Tiere mit Diphtheriebazillen beschrieben haben. Außerdem beobachten wir in den Organen zumeist noch Hämorrhagien, welche ihre Ursache in der Hyperämie haben. COURMONT, DOYON und PAVIOT konnten Enteritis membranacea sowie Exsudationen des Dünndarmes bei Hunden durch Toxin erzeugen; an der Leber von Hunden, die intravenöse Injektionen von Diphtherietoxin erhalten hatten, fanden sie parenchymatöse Entzündungsprozesse bei gleichzeitiger Hyperämie. Sehr wichtig sind die Veränderungen an den Nebennieren. Die Nebennieren sind hyperämisch, zeigen Hämorrhagien, sowie fettige Degenerationen, besonders in der Kortikalis; außer der Parenchymschädigung konnte aber BOGOMOLEZ auch eine gesteigerte sekretorische Tätigkeit der Rindenelemente an den Nebennieren beobachten. Vieles läßt darauf schließen, daß die Nebennieren bei der Diphtherieintoxikation eine große wohl noch unbekannte Rolle spielen; so konnte z. B. MARENGHI beobachten, daß neutrale Toxin-Antitoxingemische bei nebennierenlosen Meerschweinchen so wirkten, wie die gleichen Toxindosen ohne Antitoxin auf Kontrollmeerschweinchen. Möglicherweise ist dieser Befund so zu erklären, daß in den Nebennieren oder durch die Sekretion der Nebennieren erst eine feste definitive Verankerung des Diphtheriegiftes an das Antitoxin stattfindet. Jedenfalls verdienen diese Befunde bei ihrer Wichtigkeit sowohl eine Nachprüfung, als auch eine weitgehende experimentelle Ergänzung.

Von größter Bedeutung ist die Beteiligung des Nervensystems an dem Intoxikationsprozesse.

Wenn die Giftdosis nicht akut tödtlich war, treten die für die Diphtherieintoxikation so charakteristischen Spätlähmungen ein; die Zeit des Eintrittes schwankt zwischen 1—4 Wochen. Wie im Tierversuche, so spielen die diphtherischen Lähmungen auch in der Pathologie der menschlichen Diphtherie eine bedeutende Rolle. Meistens sehen wir im Tierversuche eine universelle Lähmung der motorischen Nerven. Wenn eine geringe Dosis aber zur Injektion verwandt wird, so treten zunächst der ausschließlich Paresen desjenigen Teiles ein, in welchen injiciert wurde. (Babonneix). Ein Parallelismus mit diesen Befunden am Tiere ist bei der menschlichen Diphtherie insofern zu konstatieren, als auch hier die Prädilektionsstellen (Gaumensegel usw.) für Lähmungen in der Umgebung der Eintrittspforte des Giftes (Rachenschleimhaut) liegen.

Nach Meyer kann das Diphtheriegift, auch ohne Beteiligung der Blut- und Lymphbahnen in den Nerven weitergeleitet werden und zwar direkt im Achsenzylinder. Daher soll es kommen, daß die Antitoxinbehandlung so oft motorische Lähmungen zu verhüten nicht imstande ist. Zu demselben Resultate kommt Babonneix, der bei Injektion geringster Giftdosen direkt in den Nervenstamm in kürzester Zeit Paresen erhalten konnte, die bei anderweitiger Applikation derselben Giftdosis entweder gar nicht oder sehr spät auftraten. Beweisend dafür, daß jene Paresen auf das Diphtheriegift und nicht auf mechanische Läsion des Nervenstammes zurückzuführen sind, ist der Umstand, daß in Parallelversuchen, in welchen präventiv Antitoxin injiciert worden war, die Lähmung ausblieb.

Meyers Versuche sowie die Untersuchungen Bianchinis und Babonneix weisen auf die Wahrscheinlichkeit einer primären peripheren Neuritis hin, von der dann eine aszendierende Neuritis ausgeht; andere Autoren halten eine primäre Schädigung des Zentralnervensystems und eine von da ausgehende deszendierende Neuritis für wahrscheinlicher. Eine Entscheidung dieser Frage ist vorläufig auf Grund der bisherigen Fragen nicht möglich, allein es scheint festzustehen, daß das Nervensystem einer der hauptsächlichsten Angriffspunkte des Diphtheriegiftes ist. Nartowski beobachtete degenerative Veränderungen in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes, die durch Antitoxinbehandlung gänzlich ad integrum gebracht werden können; auch er hält die Einwirkung des Diphtheriegiftes auf das Nervensystem für den primären Prozeß; erst durch die Nervenfasern sollen dann trophische Veränderungen in den Organen sekundär bewirkt werden.

Caporali fand, daß Injektionen sowohl von Diphtheriebazillen als auch von Toxin ins Gehirn und Rückenmark der Versuchstiere in kleineren Dosen und früher letal wirken, als unter gleichen Bedingungen ausgeführte subkutane Injektionen bei den Kontrollen. Andererseits wirkt Antitoxin, direkt an das Zentralnervensystem gebracht, auch bei subkutan mit Toxin behandelten Tieren besser und in kleineren Dosen als Antitoxininjektionen ins subkutane Bindegewebe; Antitoxininjektionen ins Gehirn konnten Tiere noch zu einer Zeit retten, da subkutane Antitoxindarreichung sich als wirkungslos erwies. Das Gehirn zeigte sich gegen Toxin und Antitoxin empfindlicher als das Rückenmark. Planner und Poteschnig fanden, daß hochimmunisierte Tiere zugrunde gehen, wenn man das Gift an das Gehirn bringt, während Kontrollen, die gleich immunisiert waren und subkutan dieselbe Toxindosis erhielten, am Leben blieben.

Aus den Versuchen CAPORALIS, sowie PLANNERS und POTESCHNIGS geht hervor, daß das Zentralnervensystem eine Prädilektionsstelle für den Angriff des Diphtherietoxins ist. Es scheint eine besondere Avidität für die Nervenzellen zu haben (ähnlich wie Tetanustoxin), um hier besonders fest verankert zu werden. Die bessere Einwirkung des Antitoxins bei Injektion ins Gehirn ist durch die DÖNITZschen Versuche erklärt, welche für Tetanus beweisen, daß an Zellen verankertes Toxin um so besser von den Zellen losgerissen wird, je konzentrierter das Antitoxin an den Ort der Verankerung gelangt. Möglicherweise wird sich auch früher oder später die Diphtherietherapie der intraduralen Seruminjektionen bedienen, um bei sehr schweren Fällen vielleicht noch Rettung zu bringen.

Ob das Diphtheriegift in seiner Gesamtheit auf das Nervensystem wirkt, oder ob hier wie vielfach angenommen wird, nur eine Komponente (das Toxon) an den Prozessen schuld ist, läßt sich bisher noch nicht entscheiden.

Die hier beschriebenen Wirkungen des Diphtheriegiftes lassen sich, wie unten des näheren beschrieben werden wird, durch Antitoxin aufheben.

Außer den bisher in ihrer Wirkung geschilderten Bestandteilen des Diphtheriegiftes werden aber auch Substanzen beschrieben, die deletär sind und gegen welche aber das Antitoxin in seiner Wirksamkeit versagt. So konnte RIST die Wirkungslosigkeit von Diphtherieheilserum bei Injektionen von getrockneter Diphtheriebazillensubstanz beobachten; andererseits konnte er konstatieren, daß eine zweite Injektion dieser Bazillenleiber von den Tieren viel schlechter vertragen wird, als die erste Injektion, und daß eine dritte Injektion zum Tode führt, selbst wenn ein Monat seit der letzten Injektion verflossen ist; es sei daher nicht möglich, gegen diese »Endotoxine«, die schwer löslich sind und einen späten Tod herbeiführen, wirksam zu immunisieren.

Schließlich möchte ich noch die Arbeit von PALADINO BLANDINI erwähnen. Nach diesem Autor enthalten die Diphtheriebouillonkulturen ein nicht spezifisches Pseudonuklein, welches rein dargestellt werden kann. Intravenöse Injektion dieses Pseudonukleins bewirkt bei Kaninchen schnellen Exitus, der auch bei gleichzeitiger Antitoxindarreichung nicht verhindert werden kann. Diese Wirkungsweise erklärt PALADINO BLANDINI folgendermaßen: Das Pseudonuklein wirkt nekrotisierend auf die Leukozyten, dadurch wird die Plasmase frei, die nun ihrerseits zu Gerinnung des Blutes und zum Exitus führen kann. Bei intakten Nieren wird die Plasmase im Harne ausgeschieden; tritt aber aus irgend einem Grunde eine Störung der Nierenfunktion ein, und wird hierdurch auch die Ausscheidung der Plasmase gestört, so kann das Tier auch bei hochgradiger Immunität zugrunde gehen. In diesen Verhältnissen soll das BEHRINGsche paradoxe Phänomen seine Ursache haben.

Ich möchte hier noch kurz die Eigenschaft mancher Diphtheriebazillenstämme, hämolytisch zu wirken, streifen. Hierüber liegen Versuche von LUBENAU und von SCHWONER vor. SCHWONER fand in umfassenden Versuchsreihen, daß das Diphtheriebazillenhämolysin hauptsächlich bei Stämmen von klinisch schwer verlaufenden (septischen) Fällen zu finden ist, daß es besonders auf Kaninchenblutkörperchen lösend wirkt, daß es bei alten Stämmen verloren geht, daß es nicht in das bakterienfreie Filtrat übergeht, und durch Erhitzen auf 58° in ½ Stunde vernichtet wird. Der Umstand, daß das Hämolysin nicht

im Filtrate nachweisbar ist, sowie daß ein Antilysin nicht hergestellt werden kann, spricht dafür, daß das gefundene Hämolysin im Gegensatz zu anderen hämolytischen Bakterientoxinen keinesfalls ein Toxin ist.

Die große Zahl der Arbeiten, die über die **Konstitution des Diphtheriegiftes** handeln, hat ihren Ausgangspunkt in den bahnbrechenden und genialen Toxinuntersuchungen Ehrlichs.

Das Diphtherieantitoxin.

Bevor wir die Ehrlichsche Toxinanalyse besprechen, müssen wir, da diese hauptsächlich auf dem Studium der Neutralisationsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin beruht, zunächst über das Diphtherieantitoxin das Wichtigste sagen.

Der menschliche und der tierische Organismus antwortet auf das Eindringen von Diphtheriegift mit der Erzeugung eines spezifischen Gegengiftes, des Diphtherieantitoxins. Wie die Produktion der Antitoxine überhaupt, beruht die Produktion des Diphtherieantitoxins darauf, daß das eindringende Gift an Bestandteilen der Zellen (Rezeptoren) sich verankert, und daß die Zelle darauf mit einer Überproduktion dieser spezifischen Bestandteile antwortet, die sodann ins Serum abgestoßen (sezerniert) werden. Die frei im Serum befindlichen Rezeptoren (spezifische Antikörper ,Antitoxin) sind imstande neu eindringendes Toxin zu binden, bevor es an die fest an der Zelle sitzenden Rezeptoren gelangt, und die Zelle pathologisch verändert. Näher auf diese Verhältnisse einzugehen ist hier nicht der Platz.

Welche Zellen des Organismus Diphtherieantitoxin sezernieren können, darüber haben wir bisher keine erschöpfenden Aufschlüsse. Wenn wohl wahrscheinlich die blutbildenden Organe an der Produktion des Antitoxins beteiligt sind, so sprechen doch mannigfache Beobachtungen — Immunität von Tieren nach Injektion von Toxin in ein festabgebundenes Ohr (Rehns), nach Bestreichen der Hornhaut mit Toxin usw. — dafür, daß auch an dem Orte der Einverleibung selbst lokale Antitoxinbildung stattfindet. Dzierzgowsky kommt sogar auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, daß hauptsächlich oder fast ausschließlich, die Antitoxinbildung bei subkutaner Injektion von den Zellen der Injektionsstelle ausgehe.

Brunton und Bokenham fanden Antitoxinproduktion in der Leber, welche ihre antitoxinische Fähigkeit auch der Galle mitteilt.

Wo immer auch das Diphtherieantitoxin gebildet wird, die Tatsache steht fest, daß es in das Blutserum sowohl wie auch in die Milch des Versuchstieres sezerniert wird und daselbst bei immunisierten Tieren stets nachweisbar ist.

Hauptsächlich die Antitoxine, die das Serum der immunisierten Tiere enthält, kommen für uns wesentlich in Betracht, weil wir das antitoxinhaltige Serum zu Versuchs- und Heilzwecken benutzen.

Für die Serumtherapie ist es von größter Bedeutung, die Antitoxine möglichst konzentriert in geringen Serummengen darreichen zu können, da einerseits, wie wir noch betonen werden, die Darreichung von möglichst viel Antitoxin bei jedem Krankheitsfalle erwünscht ist, und da anderseits so die Menge des artfremden Serums, das unter Umständen mehr minder toxisch wirkt, auf ein Minimum reduziert werden kann.

Unser Bestreben wird daher darauf gerichtet sein, möglichst hochwertige Sera durch Immunisation zu gewinnen.

Wir verwenden für die Serumgewinnung das Pferd, welches bereits von Behring zu Immunisationsversuchen verwendet worden war, das aber erst auf Empfehlung von Roux und Martin allgemein zur Heilserumgewinnung herangezogen wurde.

Auf die einzelnen Immunisationsmethoden will ich des nähern nicht eingehen; bemerkt sei, daß ein Teil der Immunisatoren mit kleinen Toxindosen beginnend, schnell zu großen Toxindosen übergehen, die den Pferden in längeren Intervallen eingespritzt werden. Andere Immunisatoren verwenden zur Immunisation der Pferde bis zum Schlusse stets kleine Dosen, die sie sehr oft in kurzen Intervallen injizieren. Wedrigailow nennt die erste Art die heroische, die letztere die konservative Methode.

In der letzten Zeit ist man fast allgemein zu der Ansicht gekommen, daß die Immunisation mit kleinen Dosen in kurzen Intervallen schneller und sicherer zur Gewinnung hochwertiger Sera führt, als die Injektion großer Dosen. Während man früher großes Gewicht auf die reaktive Erkrankung des Immuntieres nach jeder Injektion legte, weiß man jetzt, daß die Bildung der Antitoxine quantitativ in keiner Beziehung steht zu einer nach der Injektion des Toxins aufgetretenen lokalen Reaktion oder allgemeinen Erkrankung des Immuntieres (Dzierzgowski, Atkinson, Korschun, Wedrigailow und Ostrjanin, Wedrigailow u. a.). Ja im Gegenteil hat man auch bei der Diphtherieantitoxingewinnung, wie auch bei sonstigen Immunisationen erfahren, daß gerade die schwere reaktive Erkrankung des Tieres den Organismus auch in seiner Antikörperproduktion schwächen kann, während fast reaktionslose Immunisation mit kleinen Dosen — auch bei Gewinnung bakterizider agglutinierender und anderer Sera wurden bekanntlich gleiche Erfahrungen gemacht — ausgezeichnete Immunisationsresultate gibt.

Subkutane Injektion ist der intravenösen vorzuziehen (Dzierzgowsky). Sehr empfiehlt es sich auch, anfangs das Toxin mit Antitoxin gemischt zu injizieren, weil man dadurch eine Schädigung der Serumpferde vermeidet, und so schneller zu hochwertigem Serum gelangen kann (kombinierte Immunisation).

Die Menge des gebildeten Toxins ist abhängig von der Tiergattung, von der Individualität des Tieres und wie eben erwähnt, von der Injektionsstelle; sie ist durchaus nicht proportional der Immunität des Tieres, sowie auch nicht der injizierten Toxinmenge.

Nach der ersten Toxininjektion ist zunächst eine Latenzperiode zu konstatieren, die bis 6 Tage währt; darnach beginnt das Serum antitoxinhaltig zu werden. Bei den üblichen Immunisationsmethoden ist vom 6. Tage an ein dauernder Anstieg des Antitoxingehaltes des Pferdeserums — freilich ist ein vorübergehender Abfall des Antitoxingehaltes kurz nach den Toxininjektionen zu erwähnen — zu beobachten, bis zu einem Maximum, das nach 3—5 Monaten erreicht ist. Ist das Maximum erreicht, so ist bei noch so lang fortgesetzter Immunisation kein Anstieg mehr zu konstatieren; im Gegenteil, der Antitoxingehalt pflegt mehr oder minder stark zu sinken, um nur selten bei weiterer Immunisation das frühere Maximum zu erreichen (Atkinson, Dzierzgowsky). Dzierzgowsky empfiehlt gestützt auf von Rauchfuss gesammelten Erfahrungen, nicht, wie es meistens geschieht, häufige Aderlässe zwecks Serumgewinnung und lang fortgeführte Immunisation vorzunehmen, sondern, sobald

das Maximum des Antitoxingehaltes erreicht ist, den Pferden die gesamte Blutmenge zu entnehmen. Nach RAUCHFUSS soll nämlich das Serum frisch immunisierter Tiere haltbarer sein, und weniger Nebenerscheinungen geben, als das Serum von Tieren, die durch lange Zeit hindurch unter häufigen Aderlässen weiter immunisiert worden sind.

Wichtig ist, daß stets gesunde Pferde zur Serumfabrikation genommen werden und daß stets tierärztliche Kontrolle eine eventuelle Erkrankung zu konstatieren vermag.

Von Bedeutung und mit am wichtigsten für die Antitoxingewinnung ist die Beschaffenheit des Giftes; es muß möglichst konzentriert und möglichst rein, d. h. toxoidarm sein.

Wenn man sich bereits durch kleine Probeaderlässe von der Hochwertigkeit des Serums überzeugt hat, dann entnimmt man die gewünschte Menge Blut — bei öfterer Entnahme je 4—8 Liter — unter peinlichen Vorsichtsmaßregeln, die jede Verunreinigung auszuschließen imstande sind. Sobald sich das Serum klar von dem Blutkuchen geschieden hat — es geschieht dies bei ruhigem Stehenlassen an kühlem dunklem Ort nach 1—2 Tagen — wird es gesammelt, und unter Zusatz von Karbolsäure (0,5%, BEHRING-Höchst) oder Trikresol (0,4% ARONSON-Schering) oder etwas Kampfer (ROUX-Paris) steril in Fläschchen abgefüllt und so gebrauchsfertig in den Handel gegeben, nachdem die Wertigkeit des Serums in staatlichen Prüfungsanstalten festgestellt worden ist.

Starkes Erhitzen (100°) zerstört schnell das Antitoxin, ebenso wirkt längeres Verweilen in warmen Räumen schädigend. Licht und Luft zerstören ebenfalls bei längerer Einwirkung das Antitoxin. Daher muß man das sterile Serum, im Dunkeln, auf Eis und unter Luftabschluß geschützt gegen bakterielle Verunreinigungen aufbewahren.

Im Magendarmkanal wird das Antitoxin anscheinend zerstört; wenigstens konnten die meisten Untersucher keine oder nur geringe Immunisation durch Zuführung von Antitoxin per os erreichen. (DZIERZGOWSKY u. a.; ONORATO gibt an, daß Meerschweinchen vom Magen aus immunisiert werden können.)

Durch spezifische Präzipitation mit präzipitierenden Seris wird das Antitoxin mit dem Präzipitat ausgefällt; es ist hier gleichgültig, ob man das präzipitierende Serum durch Vorbehandlung von Tieren mit antitoxischem oder normalem Pferdeserum gewinnt; die Reaktion richtet sich nur gegen das Serumeiweiß der Tierart, nicht gegen die Art des Antitoxins — es ist gleichgültig welche Antitoxine das Serum enthält — das Antitoxin wird nur sekundär mitgerissen. (ATKINSON, DEHNE und HAMBURGER.) Eine Behandlung des neutralen Gemisches von Toxin und Antitoxin mit präzipitierendem Serum ist nicht imstande, die Verbindung zu sprengen und das Toxin durch Fällung des Antitoxins frei zu machen (ATKINSON). Die Beobachtungen von ATKINSON sowie DEHNE und HAMBURGER haben für die Serumprophylaxe große Bedeutung, da der menschliche Organismus nach der ersten Heilseruminjektion Pferdeserumpräzipitine bildet, und da bei einer erneuerten Injektion, selbst wenn sie nach längerer Zeit erfolgt, durch die präzipitierende Wirkung des Serums nunmehr die neueingeführten Antitoxine sehr schnell aus der Blutbahn verschwinden.

Wenn diese Tatsache auch die Bedeutung der prophylaktischen Injektionen — namentlich im Wiederholungsfalle — herabsetzt, so hat sich glücklicherweise bei den kurativen Antitoxininjektionen ein anderes Verhalten des Antitoxins gegenüber den Präzipitinen des Organismus gezeigt.

Selbst nach etlichen vorhergegangenen Pferdeseruminjektionen wirkt das Antitoxin bei bestehender Diphtherieinfektion bzw. -intoxikation tadellos. Erklärt wird dieses Verhalten dadurch, daß das Antitoxin zu dem Toxin eine größere Avidität hat, als zu dem anhaftenden Serumeiweiß, so daß es in diesem Falle bei der Präzipitation nicht mit dem Serumeiweiß mitgerissen wird (Dehne und Hamburger).

Vielfach begegnen wir in der Literatur Versuchen, das Diphtherieantitoxin von den anhaftenden Eiweißkörpern zu isolieren, um das Antitoxin einerseits haltbarer zu machen, anderseits in konzentrierterer Form darreichen zu können.

Bereits bald nach Gewinnung der ersten Heilsera, durch Behring, haben Aronson, Bujwid, Briegfr und Boer, Brieger und Ehrlich, Wassermann u. a. aus antitoxischem Serum und antitoxischer Milch eiweißfreie Präparate herzustellen versucht; wenn die Reingewinnung des Antitoxins, sowie die gänzliche Befreiung von Eiweißkörpern ihnen nicht gelungen ist, so konnten sie doch Präparate erzielen, die bis 400 bis 600mal so wirksam waren, als die ursprüngliche Antitoxinlösung (Serum oder Milch). Auch späterhin wurden immer wieder Versuche gemacht, das Antitoxin rein darzustellen; bemerkenswert sind hier die Versuche von Proescher, der durch Trypsinverdauung die Eiweißkörper des Serums so weit entfernt haben will, daß keine Eiweißreaktionen mehr durchführbar sind. Brieger hingegen fand bei der Nachprüfung der Arbeit, daß eine vollständige Befreiung der Antitoxine vom Eiweiß weder Proescher noch sonstigen Autoren gelungen sei.

Diese Versuche haben zwar großes theoretisches Interesse — sie sprechen dafür, daß das Antitoxin selbst wahrscheinlich ein spezifischer Eiweißkörper ist — allein für die Therapie selbst sind sie bedeutungslos, seit man in der Herstellung der Sera zu so hoher Konzentration der Antitoxine gelangt ist, daß eine weitere Konzentration nicht mehr erforderlich ist.

Durch die Arbeiten E. P. Picks wissen wir, daß das Diphtherieantitoxin an den Pseudoglobulinen des Pferdeserums haftet (bei den Ziegen haften die Antitoxine an den Euglobulinen).

Das Antitoxin kann dauernd haltbar gemacht werden, durch Trocknen des Serums im Vakuum (Trockenserum).

Betreffend die Übertragung (Vererbung) der Antitoxine von der Mutter auf das Kind, sind entgegengesetzte Angaben zu verzeichnen. So schreibt Dzierzgowsky, daß bei Säugern die Diphtherieimmunität nicht vererbt wird, sondern erst durch die Milch der Mutter dem Säugling zugeführt wird, daß hingegen bei Vögeln, die von diphtherieimmunen Tieren abstammen, Antitoxine im Blute nachweisbar sind. Kayser hingegen fand bei einem Neugeborenen, dessen Mutter 5 Wochen vor dem Partus Diphtherie durchgemacht hatte, im Serum dieselbe Antitoxinmenge wie im Serum der Mutter, während die Milch nur $^1/_{10}$ der antitoxischen Kraft des Serums besaß.

Injiziertes Antitoxin (passive Immunität) geht nicht von der Mutter in das Blut des Kindes über (Theobald Smith).

Bereits der normale Organismus bei Menschen und Tieren zeigt verhältnismäßig häufig antitoxisches Serum, für den Menschen hat dies als erster Wassermann durch zahlreiche Untersuchungen an Säuglingen erwiesen. Auch sehr viele Pferde zeigen bereits de norma einen beträchtlichen Antitoxingehalt des Serums; gerade solche Pferde sollen nach

Angaben verschiedener Autoren besonders zur Gewinnung hochwertiger Heilsera geeignet sein.

Das Vorhandensein von Antitoxinen bei Kindern und Erwachsenen beruht wohl einerseits auf Vererbung der aktiven Immunität und auf der Zufuhr antitoxinhältiger Muttermilch, anderseits dürfen auch latente Diphtherieinfektionen (siehe unten) an einer Immunisierung des menschlichen Organismus und dem konsequenten Auftreten von Antitoxinen im Kreislauf ätiologisch beteiligt sein.

Da Dzierzgowsky schon durch einfaches Bepinseln der Nasenschleimhaut mit Toxin bei Pferden Antitoxinbildung hervorrufen konnte, so begründet er den Antitoxingehalt, den er bei 25% normaler Pferde nachweisen konnte, mit einer Immunisation der Pferde durch gelegentlich eindringende Diphtheriebazillen.

Bemerkenswert ist, daß die antitoxische Immunität beim Menschen auch bei aktiver Immunisierung, wie sie durch die Diphtherieerkrankung erfolgt, in vielen Fällen nur verhältnismäßig geringe Zeit anhält. Es wird nur sehr oft beobachtet — auch ich konnte häufig solche Fälle untersuchen —, daß sehr bald nach einer abgelaufenen Diphtherie eine neue Diphtherieerkrankung statthat.

Die Wertbestimmung des Diphtheriegiftes und des Diphtherieserums. Ehrlichs Toxinanalyse.

Sowohl für die Praxis als auch für theoretische Zwecke überaus wichtig ist die Wertbestimmung antitoxischer Sera. Die Wertbestimmung, wie sie jetzt allgemein für das Diphtherieheilserum angewandt wird, verdanken wir den genialen Untersuchungen Ehrlichs.

Das erste, was für jede Wertbestimmung notwendig ist, ist eine Maßeinheit. Zunächst erhob sich die Frage, von welcher Maßeinheit man ausgehen soll, ob man als Testmaterial ein Standardtoxin oder ein Standardantitoxin in Verwendung nehmen soll, d. h. ein Toxin oder Antitoxin, das für beliebig lange Zeit in seinen Eigenschaften konstant bleiben würde und deshalb als konstante Maßeinheit benutzt werden könnte. Es hat sich nun, wie wir bereits andernorts auseinandergesetzt haben, gezeigt, daß Diphtherietoxin diese Bedingungen unter keinen Umständen erfüllt, selbst wenn man es noch so sorgsam unter Licht-, Luft- und Feuchtigkeitsabschluß aufbewahrt. Es verliert sehr schnell an Giftigkeit (Toxizität). Hingegen konnte Ehrlich beobachten, daß Diphtherieantitoxinserum, welches im Vakuum getrocknet und in besonderen Röhren in Gegenwart von Phosphorsäureanhydrid gehalten wurde, durch lange Zeit seine ursprünglichen Eigenschaften, daher auch seinen ursprünglichen Wert beibehält.

Hiervon ausgehend, folgerte Ehrlich mit Recht, daß als Testobjekt ein ein für alle male als Maßstab zu benutzendes »Testserum« anzuwenden sei. Jedes neu zu prüfende Serum muß dann in seinem toxinneutralisierenden Vermögen (antitoxischen Kraft) mit dem Testserum verglichen und so bewertet werden.

Als Maßeinheiten führte Ehrlich ein: die tödliche Giftdosis DL und die Immunitätseinheit IE.

Unter DL verstehen wir diejenige kleinste Menge Diphtherietoxin, die ein Meerschweinchen von 250—300 g Gewicht bei subkutaner Injektion in 3—4 Tagen zu töten vermag. Diese Toxinmenge DL nennen wir: einfache Dosis letalis.

Unter der Immunitätseinheit IE verstehen wir jene kleinste Menge von Antitoxin, welche im Reagensglase 100 DL eines Diphtherietoxins, das EHRLICH bei seiner Prüfung verwandte, zu neutralisieren vermag, d. h. das Diphtherietoxin gänzlich entgiftet, so daß Injektionen dieses Gemisches von Meerschweinchen gänzlich reaktionslos vertragen werden.

Ein Normalserum ist ein Serum, das in 1 ccm gerade eine IE (Immunitätseinheit) enthält oder von welchem also 1 ccm imstande, ist gegen 100 einfach tödliche Dosen zu schützen.

(BEHRING bezeichnet als Normalgift ein Gift, das in 1 ccm 100 einfache letale Dosen enthält, und bezeichnet es mit $DTN_1 M_{250}$ = Diphtherietoxin, normal, einfach, bezogen auf Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht.)

Wenn wir ein für den Handel bestimmtes Serum auf seinen Antitoxingehalt bestimmen wollen, so nehmen wir ein Diphtheriegift, welches unmittelbar vor der beabsichtigten Serumprüfung durch das Standardtrockenserum auf seinen Giftwert geprüft wird. Die Auswertung dieses Giftes geschieht folgendermaßen: Das Standardserum wird in einer Mischung von gleichen Teilen 10% Kochsalzlösung und Glyzerin in derartiger Verdünnung aufgelöst, daß etwa 4 ccm von dieser Lösung gerade einer Immunitätseinheit entsprechen. Die Immunitätseinheit dieser Serumlösung wird dann mit vielfach abgestuften Giftmengen gemischt und den Versuchstieren unter die Haut gespritzt. Die Menge der angewandten Giftlösung, welche, mit einer Immunitätseinheit gemischt, eben noch ein Meerschweinchen von 250 g binnen 4 Tagen zu töten vermag, dient als Gifteinheit für die Prüfung des unbekannten Diphtherieheilserums. Das so genau auf seinen Toxingehalt geprüfte Gift nennen wir Testgift. Die als Maßeinheit, wie eben beschrieben, ermittelte Menge des Giftes die Testgiftdosis.

Wenn wir nun z. B. ein als 150fach bezeichnetes Serum auf seinen Wert zu prüfen haben, so nehmen wir 4 ccm einer Verdünnung dieses Serums 1 : 600 — diese 4 ccm müßten, falls die Fabriksangabe richtig ist, gerade eine Immunitätseinheit enthalten — und versetzen sie mit der Testgiftdosis. Kommt das Tier reaktionslos mit dem Leben davon, so hat das geprüfte Serum mindestens den von der Fabrik angegebenen Antitoxingehalt, geht das Tier erst nach 5 oder 6 Tagen zugrunde, so ist das Serum hart an der Grenze des angegebenen Wertes, geht das Tier hingegen innerhalb 3—4 Tagen zugrunde, so ist das Serum nicht so stark, wie seitens der Fabrik behauptet worden ist.

In Frankreich ist durch ROUX eingeführt worden, neben dem Gift neutralisierenden Wert, auch noch die präventive (immunisierende) und die kurative Kraft jedes Serums zu bestimmen; wie ROUX auf dem Hygienekongreß zu Paris 1900 berichtete, sei keine Parallele zwischen dem antitoxischen Wert einerseits und dem präventiven und kurativen Wert anderseits zu finden. MARX konnte dies widerlegen; er fand in eingehenden Untersuchungen, daß die Toxin neutralisierende Kraft, nach welcher EHRLICH die Wertbestimmung des Serums vornimmt, und die immunisierende und die heilende Kraft eines Serums drei Faktoren sind, welche zueinander in strengster Beziehung stehen und zwar zueinander direkt proportional sind; daher erübrigt es sich, neben der Bestimmung der toxinneutralisierenden Dosis auch noch die anderen von ROUX verlangten Wertbestimmungen vorzunehmen.

Marx hat eine Methode zur Bestimmung der kleinsten Antitoxinmengen ausgearbeitet. Wird Meerschweinchen von 250 g $^1/_{10}$ bis $^1/_7$ der absolut tödlichen Diphtheriegiftdosis gegeben, so entsteht jedesmal ein ausgedehntes Ödem an der Impfstelle. Kleinste Antitoxinmengen mit dieser Giftdosis gemischt (2 Stunden bei 37°, 22 Stunden im Eisschrank), genügen, vorausgesetzt, daß das Diphtheriegift toxoidarm ist, die Ödembildung zu verhindern. Nach dieser Methode konnte Marx noch Diphtherieantitoxin in der Menge von $^1/_{500}$ bis $^1/_{1500}$ IE nachweisen.

Dieselbe Methode, welche zur Wertbestimmung des Diphtherieheilserums geführt hat, hat auch Ehrlich benutzt, um die Neutralisations- und Bindungsverhältnisse der Toxine zu bestimmen; nur mußten hier naturgemäß die quantitativen Verhältnisse viel genauer bemessen werden, als es für die Praxis der Serumbestimmung notwendig ist.

Ehrlich stellte bei seinen Neutralisationsversuchen zwei Grenzwerte (Grenzwert = Limes) auf:

Diejenige Giftdosis, welche durch 1 Immunitätseinheit Antitoxin eben vollständig neutralisiert wird, heißt Limes Null (L_0).

Diejenige Giftdosis, welche, mit 1 Immunitätseinheit Antitoxin gemischt, noch gerade einen solchen Giftüberschuß aufweist, daß das Gemisch ein Meerschweinchen innerhalb 4 Tagen zu töten vermag, heißt Limes Tod ($L_†$).

(Den $L_†$-Wert haben wir bereits unter dem Namen Testgiftdosis bei der Besprechung der Serumprüfung kennen gelernt.)

Zur Charakteristik eines Diphtheriegiftes gehört die Bestimmung des L_0-Wertes, des $L_†$-Wertes, sowie der einfachen Dosis letalis.

Wichtig ist nun, daß Toxizität eines Diphtheriebouillon und ihr Neutralisationsvermögen für Antitoxin nicht voneinander abhängig sind. Einerseits kann bei gleicher Toxizität zweier Diphtheriegifte das Neutralisationsvermögen verschieden sein; anderseits behält ein Diphtheriegift, das, wie wir wissen, mit der Zeit an Toxizität bedeutend abnimmt, trotz dieser Giftigkeitsabnahme sein Neutralisationsvermögen. Wie ist das zu erklären?

Nach Ehrlich besteht ein Toxinmolekül aus einer haptophoren (bindenden) und einer toxophoren (giftwirkenden) Atomgruppe. Während die toxophore Gruppe labiler Natur ist, und sowohl natürlicher als auch künstlicher Zerstörung leicht anheimfällt, ist die haptophore Gruppe von einer verhältnismäßig großen Stabilität.

Ein Toxinmolekül, das durch Verlust seiner toxophoren Gruppe ungiftig geworden ist, behält durch Intaktbleiben seiner haptophoren Gruppe seine Bindungsfähigkeit. Ein derartiges Toxinderivat, das noch bindungsfähig ist, ohne Giftigkeit zu entfalten, nennen wir Toxoid. Es ist daher erklärlich, daß die neutralisierende Fähigkeit der Diphtheriebouillon nicht von der Toxizität abhängt, sondern einzig allein von der Zahl der bindenden haptophoren Gruppen, und daß der Verlust der Toxizität einer Bouillon, solange die haptophoren Gruppen intakt sind, auf das Neutralisationsvermögen ohne Einfluß bleibt. Da auch frische Giftbouillon bereits in verschiedenen Mengen Toxoide enthält, so erklärt es sich, daß auch bei zwei gleich giftigen frischen Giften bereits das Neutralisationsvermögen ein verschiedenes sein kann.

A priori müßte man annehmen, daß man, um eine neutrale Toxin-antitoxinmischung L_0 tödlich zu machen, bloß die einfach tödliche Dosis zusetzen müßte, daß mit einem Worte $L_† - L_0 = D$ gleich zu setzen

wäre mit der einfachen Dosis letalis. Die Versuche EHRLICHS aber ergaben überraschenderweise gänzlich andere Resultate. Um eine freie tödliche Dosis zu erhalten ($L_{\dagger}$), muß man zu dem neutralen Gemisch von Toxin und 1 IE Antitoxin (L_0) in den meisten Fällen ein Vielfaches der einfachen tödlichen Giftdosis zusetzen, meistens 5—50 letale Dosen ($L_{\dagger} - L_0 = D > 1$ DL).

Nach Aufdecken der eben beschriebenen Tatsachen, waren nur zwei Annahmen möglich: entweder die Reaktion zwischen Gift und Gegengift erfolgt willkürlich, indem sie das Gesetz des Multipla unbeachtet läßt, oder aber das Toxin hat eine komplexe Natur, die diese scheinbar gesetzwidrige Reaktionsweise erklärt.

Und tatsächlich führten diese Tatsachen EHRLICH zu der Erkenntnis, daß das Toxin komplexer Natur ist; das weitere Studium auf diesem Gebiete hat ihm auch fernerhin recht gegeben.

EHRLICH nahm an, daß an dem paradoxon Phänomen: $L_{\dagger} - L_0 = D > 1$ DL ungiftige oder weniger giftige Substanzen schuld sein müssen, welche zu dem Antitoxin eine geringere Avidität (Bindungsenergie) besitzen als das Toxin. Sind in einer neutralen Gift-Gegengiftmischung m-Toxine und n-Toxone (so nennt EHRLICH jetzt diesen weniger aviden Körper) an Antitoxin gebunden, so wird jeder weitere Zusatz von Toxin das weniger avide Toxon in Freiheit setzen und selbst von dem nun freien Antitoxinmolekül gebunden werden; solange noch gebundenes Toxon da ist, kann man Toxin zusetzen, ohne daß Toxinwirkung auftritt; erst wenn alles Toxon aus seiner Verbindung verdrängt ist, ist kein Antitoxin mehr für weiteren Toxinzusatz verfügbar; von jetzt ab wird erst weiterer Toxinzusatz Giftwirkung entfalten. Um also 1 freie DL Toxin zu erhalten, müssen n-Toxin + DL Toxin zugesetzt werden. Zunächst nannte EHRLICH diese weniger aviden Bestandteile des Diphtheriegiftes »Epitoxoid«; er hatte die Vorstellung, daß bei der Zersetzung der Toxine in Toxoide ein Teil der Toxine auch eine Veränderung der haptophoren Gruppe in dem Sinne der geringeren Bindungsfähigkeit erfährt (Epitoxoide im Gegensatze zu den Syntoxoiden von der gleichen Avidität wie die Toxine und den Prototoxoiden von größerer Avidität als die Toxine).

Prüfungen frischer Gifte, sowie die Neutralisationsverhältnisse bei zunehmendem Alter der Gifte, führten EHRLICH schließlich zu der Annahme, daß die »Epitoxoide«, welche die Ursache der soganannten »intermediären Giftzone« D sind, bereits primäre Sekretionsprodukte des Diphtheriebacillus sind, sich aber von den Toxinen durch geringere Avidität ihrer haptophoren Gruppe und auch — wie Versuche ergaben — durch qualitativ verschiedene Wirkung (spezifische Lähmungen) unterscheiden. Er nannte diese »Epitoxoide«, welche die Tiere nach 2—4 Wochen unter Lähmungserscheinungen zu töten vermögen, wie bereits erwähnt, Toxone.

ARRHENIUS, ARRHENIUS und MADSEN, MADSEN, DREYER und MADSEN und andere Autoren der ARRHENIUSschen Schule, sowie GRUBER traten gegen die EHRLICHsche Toxinanalyse auf, indem sie die Toxin-Antitoxinreaktion in Analogie stellten der Einwirkung schwacher Säuren auf schwache Basen. Nach ihnen genügt das GULDBERG-WAAGEsche Massenwirkungsgesetz, um die Toxin-Antitoxinreaktion zu erklären. Sie wandten sich gegen die Annahme einer Komplexität des Toxins, sowie seiner verschiedenen Avidität; im schroffen Gegensatze zu EHRLICH behaupten sie, daß die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin der Haupt-

sache nach reversibel wäre, und ebenso verlaufe, wie das Massenwirkungsgesetz sie für einheitliche Substanzen von schwacher Affinität vorsehe.

Dreyer und Madsen fanden außerdem, daß L_0-Gemische, Kaninchen intravenös injiziert, tödlich wirken, während sie für Meerschweinchen indifferent sind. Die genannten Autoren sowohl, wie auch Gruber zogen daraus den Schluß, daß die Ehrlichsche Giftanalyse nicht zu Recht bestehe, daß es keine Toxone gibt, und daß das Gift einheitlicher Natur sei.

Nur die Bildung von Toxoiden läßt die Arrheniussche Schule gelten.

Eines der wichtigsten Fundamente der Arrhenius-Madsenschen Theorie, die Reversibilität der Verbindung fällt durch das Phänomen, welches bei fraktioniertem Toxinzusatze zu dem Antitoxin in Erscheinung tritt (Danysz, v. Dungern, Levaditi, Sachs). Während bei allen reversiblen Reaktionen der Neutralisationspunkt derselbe bleibt, ob der Zusatz des einen oder des anderen Reagens in toto oder fraktioniert erfolgt, zeigte es sich, daß wenn man zu einer IE Antitoxin Toxin portionsweise zusetzt, der Neutralisationspunkt viel früher erreicht ist, als wenn man die Toxinmenge auf einmal zusetzt. Bei gleichen Toxinmengen, die im Überschusse, einmal im ganzen, das andere Mal in Portionen gleichen Antitoxinmengen zugesetzt werden, zeigt dasjenige Gemisch, wo fraktionierter Giftzusatz erfolgte, viel mehr freies Toxin als das andere Gemisch.

Wäre die Reaktion reversibel, die Verbindung also eine lockere, so dürfte fraktionierter Zusatz an der Gleichgewichtskonstante nichts ändern.

Da aber das Toxin nach Sachs mehrere haptophore Gruppen hat und daher bei Antitoxinüberschuß mehr Antitoxin binden kann, als der neutralisierenden Menge entspricht, da ferner neues Toxin das überschüssige gebundene Antitoxin nicht freimachen kann, so kann wohl sicherlich von einer Reversibilität der Reaktion nicht die Rede sein.

Nach Morgenrot wirken übrigens neutrale Gemische, L_0 sowol wie auch L_+, im Gegensatze zu den geschilderten Experimenten von Dreyer und Madsen, sowohl bei Kaninchen als auch bei Meerschweinchen gleichmäßig, wenn man die Bindung in vitro durch längere Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin begünstigt und vollständig zustande kommen läßt.

Näher auf die Ehrlichsche Theorie sowie auf die Theorie von Dreyer und Madsen einzugehen, muß ich mir leider versagen, doch möchte ich bemerken, daß wohl einerseits die Bindungsanomalien, andererseits das Verhalten des Diphtheriegiftes zur Pathogenese unzweifelhaft für eine Komplexität des Giftes im Sinne Ehrlichs spricht. Übrigens haben sich auch namhafte physikalische Chemiker, wie z. B. Nernst, gegen die Arrheniussche Hypothese gewandt.

von Calcar konnte nach seinen Angaben durch Dialyse Toxin und Toxin von einander trennen; dieser Befund konnte von Römer nicht bestätigt werden. In einer neuern Arbeit jedoch hält von Calcar seine Resultate aufrecht.

Zum Schlusse dieses Kapitels möchte ich noch eine Arbeit von E. P. Pick und J. Schwoner erwähnen, die das Danycz-v. Dungernsche Phänomen zum Gegenstande der Untersuchung macht: bei manchen antitoxischen Diphtheriesera (toxolabile Sera) — es waren dies zumeist hochwertige Sera — konnte bei partiell absättigendem Giftzusatz ein

Antitoxinverlust konstatiert werden, der viel höher war, als nach der zugesetzten Giftdosis vermutet werden konnte, während andere Sera (toxostabile, meist niederwertige, Sera) bei Toxinzusatz ihren berechenbaren Antitoxinrest nahezu vollständig beibehielten. Toxolabile Sera wurden nach partieller Absättigung mit Toxin toxostabil. Es weisen diese Versuche darauf hin, wie komplex die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin sind.

Literatur.

Arloing, F., Recherches sur le pouvoir bactéricide de la mucine. Journ. de phys. et path. générale, 1902, t. 4, p. 291.

Aronson, Zur Biologie und Chemie der Diphtheriebazillen. Arch. f. Kinderheilk., 1900, Bd. 30.

Arrhenius, Zur Theorie der Bindung von Toxin und Antitoxin. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 9, S. 216.

Ders., Die Serumtherapie vom physik.-chem. Gesichtspunkte. Zeitschr. f. Elektroch., Bd. 10.

Ders., Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 9.

Arrhenius und Madsen, Toxines und Antitoxines. Le poison diphthérique. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 36, S. 612 und Bd. 37, S. 1.

Dies., On the molecular weight of Diphth. Tox. Festschrift des Statens Serum Institut, Kopenhagen 1902.

Dies., Zeitschr. f. physik. Chemie, 1903.

Atkinson, J. P., The period of development, the time of greatest accumulation and the persistance of diphtheria antitoxin in the blood of a series of 100 horses. Proc. of the New-York Pathol. Soc., vol. 3, p. 51 und Journ. of Med. Research, vol. 9, p. 173.

Ders., Proc. of the New-York Pathol. Soc., vol. 3, p. 193.

Auclair, J., Recherches sur les poisons microbiens. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1903, XV, p. 725.

Babonneix, 1) Monoplégies diphthériques expérimentales; 2) Paralysies diphthér. expér. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902, No. 29 u. 31.

Bandi, Über die Bereitung eines antibakt. Diphtherieserums usw. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, Nr. 7, S. 535.

Bandi und Gaguoni, Die Vaccination gegen Diphtherie. Ebd., Orig., Bd. 41, S. 386 u. 487.

v. Behring und Kitashima, Über Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 6.

Belfanti, S., Sulla natura del veneno difterico. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 36, S. 361.

Bianchini, Contributo alla patologia generale delle nevriti periferiche. Riv. crit. di clin. med., 1903, No. 3.

Bogomolez, A., Zur Frage über die Veränderungen der Nebennieren bei experimenteller Diphtherie. Ziegl. Beiträge z. Path. Anat., Bd. 38, H. 3.

Boldjirew, W. A., Versuch d. Immunisierung d. Menschen mittels Diphtherietoxin u. über die aktive Immunisierung im allgemeinen. Russkij Wratsch, 1903, Nr. 39.

Brieger, L., Versuche zur Reinigung des Ricins und des Antitoxins. R. Koch-Festschrift, 1904.

Brieger und Boer, Über die Toxine der Diphtherie usw. Deutsche med. Woch., 1896, S. 783.

Brunton & Bokenham, The power of the liver to destroy diphtheria toxins. Journ. Pathol. Bacteriolog., vol. 10, p. 50—55.

v. Calcar, R. P., Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 39.

Ders., Über Dialyse usw. Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 43, S. 1368.

Caporali, Raffaele, Il bacillo, la tossina e l'antitossina della difterite nel cervello e nella rachide spinale. Annali d'Igiene Speriment. N. S., 1900, vol. 10. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 401.

Castronuovo, G., Sulla natura ed azione della tossina difterita etc. Rif. med., 1904, No. 7—8.

Danysz, Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leur antitoxines. Ann. Pasteur, 1902.

Dasso, El trabajo de las glándulas digestivas y sus relaciones con el mecanismo de defensa de aparato gastro intestinal contra las toxinas. Rev. sud-americ. de ciencias med. 1903, No. 10, p. 61.

Dehne und Hamburger, Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 29.

Demaria, Enrique B., Experim. Unters. üb. die antitoxische Wirkung der Tränen gegenüber dem Diphtherietoxin. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Jahrg. 42, Sept., S. 246.

Dönitz, Über die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. Arch. internat. d. Pharmacodyn., 1899, V, 425.

Dreyer, Über die Grenzen d. Wirksamkeit d. Diphtherieheilserums gegenüber den Toxonen. Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 37, S. 267.

Dreyer und Madsen, Ebd., Bd. 37.

v. Dungern, Beitr. zur Kenntnis der Bindungsverhältnisse bei der Vereinigung von Diphtheriegift und Antiserum. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 9.

Dunon, Em., Action of tobacco smoke upon certain microbes of the mouth. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 612.

Dzierzgowski, S. K., Zur Frage nach d. Entstehung des Diphtherieantitoxins unter natürl. Lebensbedingungen der Tiere u. bei deren künstlicher Immunisierung. Bolnitschaja Gazeta Botkina, 1902. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 711.

Ders., Über die Immunisierung gegen Diphtherie usw. Arch. biolog. nauk. St. Petersburg, 1902, Bd. 9, S. 287. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 85.

Ders., Zur Frage der Erblichkeit der künstlichen Immunität gegen Diphtherie. (Russisch.) Boln. Gaz. Botkin., 1903. Ref. Baumgartens Jahrb., 1903, S. 218.

Ehrlich, P., Über die Giftkomponenten des Diphtherietoxins. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 35—37.

Ders., Toxin und Antitoxin, Entgegnung auf den neuesten Angriff Grubers. Münch. med. Woch., 1903, S. 1429 u. 2295.

Ders., Vorl. Bemerkungen zur Mitteilung von Arrhenius »Zur Theorie der Absättigung von Toxin und Antitoxin.« Berl. klin. Woch., 1904, S. 221.

Eisenberg, Philipp, Über die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, H. 3, S. 259.

Ferré, G. und C. Sigalas. Sur le pouvoir rotatoire de sérums normaux et antitoxiques. C. R. de la Soc. de biol., 1904, No. 25.

Flamini, Studio sullo azione immunizante dell' istone contro la difterite. Riv. di Clin. Pediatr., 1903, No. 10.

Garnier et Sabaréanu, Action des microbes sur les toxines provenant d'autres espèces microbiennes. Arch. de méd. expér., t. 16, No. 5, p. 557—570.

Gruber, M., Neue Früchte der Ehrlichschen Toxinlehre. Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 27.

Ders., Toxin und Antitoxin. Münch. med. Woch., 1903, S. 1825 und 2296.

Gruber, M. und Frh. v. Pirquet, Toxin und Antitoxin. Münch. med. Woch., 1903, S. 1193.

Kayser, Diphtherieantitoxinbestimmung bei Mutter und Neugeborenem. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, H. 1 und 2.

Komotzky, Récherches sur les lésions vasculaires provoquées par les toxines diphthériques. Ann. Pasteur, 1902, p. 156.

Korschun, S. W., Nedrigailow, W. J. und G. J. Ostrjanin, Über die Herstellung von starkem Diphtherieantitoxin. Russkij Wratsch, 1903, Nr. 18.

Krasnow, Zur Pharmakologie des Diphtherietoxins. Wratschebnaja Gazetta, 1904, Nr. 23.

Kucharzewski, De l'influence des toxines diphthérique et tétanique sur l'hémoglobine etc. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, S. 381.

Ders., Über den Einfluß des Diphtherie- und Tetanustoxins, des Diphtherie-, Tetanus- und Streptokokkenantitoxins .... auf das Blut. (Russisch.) Dissert. Warschau 1903.

Levaditi, Sur le mécanisme du phénomène de l'action fractionnée de toxines. (Phénomène de Danysz.) Ann. Pasteur, t. 19, No. 8.

Ders., Antitoxische Prozesse. Jena 1905, Verlag G. Fischer.

Lipstein, A., Über Immunisierung mit Diphtheriebazillen. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 46 und Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, S. 421.

Löwenstein, E., Über Katalasen in Bakterienfiltraten. Wiener klin. Woch., 1903, Nr. 50, S. 1393.

Madsen, Zur Biologie des Diphtheriebacillus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, S. 157.

Ders., Constitution du poison diphthérique. Ann. Pasteur, 1899, p. 568 und Zentralblatt f. Bakt., Bd. 34, S. 361.

Ders., Über Heilversuche im Reagensglase. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, S. 214.
Madsen und Dreyer, Über Immunisierung mit den Toxonen des Diphtheriegiftes. Ebd., Bd. 37, S. 249.
Maggiora, R., Il valore immunizante del siero antidifterico in rapporto ai suoi pui comuni metodi di dosaggio. Il policlin., 1903, Bd. 10.
Marenghi, Nuove osservazioni sull' azione reciproca della tossina e dell' antitossina difterica etc. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 595.
Martin, Propriétés du sérum antidiphthérique. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1903, No. 17.
Marx, E., Experiment. Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Gehalt an Immunitätseinheiten u. dem schützenden und heilenden Wert der Diphtherieheilsera. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38, S. 372.
Ders., Mitteilungen aus der prüfungstechnischen Praxis. R. Koch-Festschrift 1904.
Ders., Bestimmung kleinster Mengen Diphtherieantitoxine. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 36, S. 141.
Meyer, H., Beitr. zur Kenntnis der Diphtherievergiftung. Arch. intern. de Pharmaeodyn., Bd. 15, S. 419.
Michaelis, L., Über die Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes bei der Reaktion zwischen Toxin u. Antitoxin. Bioch. Zentralbl., Bd. 3.
Minne, Étude de l'action de la toxine diphthérique sur la température du corps et la circulation sanguine. Arch. internat. de Pharmacodyn., Bd. 12, Nr. 1.
Morgenroth, Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin, sowie über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Berl. klin. Woch., 1904, S. 526.
Ders., Zeitschr. f. Hyg., 1904, Bd. 48, S. 177.
Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena 1904, Verlag G. Fischer.
Murillo, F., Über die Diphtherietoxinkurve. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, S. 203.
Nartowski, M., Über den Einfluß der Diphtherietoxine auf die Nervenzellen usw. (Polnisch.) Gazeta lekárska, 1900, No. 41/42. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 147.
Nernst, Über die Anwendbarkeit der Gesetze des chemischen Gleichgewichts auf Gemische von Toxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Elektrochemie, 1904, Bd. 10, Nr. 22.
Nicolas, J., Froment, J. und F. Dumoulin, Splénectomie et leucocytose dans l'intoxication diphthérique expériment. Journ. de phys. et pathol. génér., 1904, t. 6, p. 302—310.
Onorato, Raff., Sulla immunizzazione passiva contro la difterite per la via gastroenterica. Ann. dell' Inst. Maragliano, vol. 1, No. 3.
Oppenheimer, C., Toxine und Antitoxine. Jena 1904, Verlag G. Fischer.
Paladino-Blandini, Die löslichen Bakterienprodukte und das Behringsche Paradoxon. (Ital.) Annali d'Igiene sperim., 1904, vol. 14, Fasc. 2.
Paris, Contribution à l'étude des modifications sanguines chez l'enfant diphthérique etc. (Thèse). 8. 158 p. Paris 1903.
Paris et Salomon, Note sur quelques modif. du sang dans la diphthérie. C. rend. de Soc. Biol., 1903, No. 14.
Pick, E. P. und J. Schwoner, Beiträge zur Kenntnis des Diphtherieantitoxins und seiner Beziehungen zum Toxin. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 40 u. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 1, S. 1.
Frh. v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig und Wien 1905, Fr. Deuticke.
v. Planner und Poteschnig, Experim. Untersuchungen über die Haftung des Diphtheriegiftes. Wiener med. Woch., 1905, Nr. 10.
Pröscher, Über eiweißfreies Diphtherieantitoxin. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 28.
Rehns, J., Fixation forcée de toxine diphthérique sur le tissu conjonctif du lapin. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1904, No. 31.
Rist, Sur la toxicité des corps de bacilles diphthériques. Soc. de la Biol., 1903, Nr. 25.
Römer, P. H., Über dialysiertes Diphtheriegift. Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 2.
Rosenhaupt, Heinr., Klin. Beitrag zur Serumkrankheit. Münch. med. Woch., 1905, Nr. 4.
Sacharoff, Über Injektionen von Diphtherieantitoxin bei Tieren, welche mit normalem Pferdeserum vorbehandelt waren. Zentr. f. Bakt., Orig., Bd. 39, S. 99.
Sachs, H., Über die Bedeutung des Danysz-Dungernschen Kriteriums nebst Bemerkungen über Prototoxoide. Ebd., Orig., Bd. 37, Heft 2.
Ders., Über den Standpunkt Bordets in der Toxinfrage. Ebd., Orig., Bd. 37, H. 3.

Salus, G., Zur Kenntnis der Diphtherie. Münch. med. Woch., 1906, S. 1455.
Schwoner, Jos., Über die hämolytische Wirkung des Löfflerschen Bacillus. Zentralblatt f. Bakt., Orig., Bd. 35, S. 608.
Sieber, N., Über die Entgiftung der Toxine durch Superoxyde usw. Zeitschr. f. physik. Chem., 1901, Bd. 32.
Simon, L. G., Action de la toxine et de l'antitoxine diphthériques sur le sang et les organes hématopoiétiques. Arch. de méd. expér., t. 15, No. 6 und Journ. de la phys. et pathol. génér., 1903, t. 5. p. 869—876 u. 885—899.
Smith, Theobald, Degrees of susceptibility to diphtheria toxin among guinea pigs etc. Journ. of med. Research, 1905, vol. 13.
Steinhardt, Edna, Notes on variations in virulence and on spontaneous agglutination. Proc. of the New-York path. soc., 1905, vol. 4, No. 8. Ref. Zentr. f. Bakt., Bd. 36, S. 782.
v. Steyskal, K., Kritisch-experimentelle Untersuchungen über den Herztod infolge von Diphtherietoxin. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51, H. 1 u. 2.
Swellengrebel, Über Toxone. Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 55, Nr. 1.
Uffenheimer, Nachweis des Toxins im Blute der Diphtheriekranken. Ärztl. Verein München, 31. März 1906.
de Waele, Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 42, S. 636 und 760.
Wassermann, A., Über eine neue Art von Diphtherieheilserum. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 44.
Wechsberg, F., Über Immunisierung von Bakterien. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 5.
Ders., Zur Lehre von den antitoxischen Seris. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, S. 849.
Wedrigailow, Zur Frage d. Bereitung d. starken Antidiphtherieserums. VIII. Kongreß russ. Ärzte Moskau. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, S. 427.

Pathogenese und Pathologie der Diphtherie.

Bakteriologische Befunde.

Nur in Kürze, soweit der Zusammenhang die Erwähnung aller Tatsachen erfordert, und etwas ausführlicher, soweit aus neuern Untersuchungen sich neue Gesichtspunkte für die Kenntnis der Pathogenese und Pathologie ergeben, soll hier dieses wichtige Kapitel behandelt werden. Gleichzeitig möchte ich den Leser auf die zahlreichen klinischen Abhandlungen, welche dieses Gebiet betreffen, sowie auf das diesbezügliche Kapitel in Becks Abhandlung: Diphtherie (dieses Handbuch Bd. II, S. 800) hinweisen.

Welche Erkrankung sollen wir als Diphtherie bezeichnen? Ist es angezeigt, daß wir jetzt, wo die Ätiologie als Hauptmoment für die Pathologie, Therapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten in Vordergrund getreten, noch immer nach dem pathologisch-anatomischen bzw. klinischen Befunde der Lokalisationsstelle der Erkrankung, gleichgültig welche Bakterienursache sie hat, einer Erkrankungsgruppe, die nur äußerlich ähnliche Formen umfaßt, einen einzigen Namen geben?

Ist es anderseits denn noch zulässig, einer Erkrankung, die von einem einzigen spezifischen Krankheitserreger hervorgerufen wird, je nach Verschiedenheit der für die Allgemeinerkrankung überdies gleichgültigen Lokalsymptome verschiedene Namen zu geben und auch für die begriffliche Trennung einzutreten, wie es heute noch sowohl manche Internisten als auch viele Ophthalmologen und Otiater mit der Diphtherie tun? Wenn heute der Arzt stets auf dem Standpunkte stehen soll, daß er nicht ein krankes Organ, sondern den kranken Menschen als Ganzes behandeln soll, so darf auch nicht der zufällige anatomische Befund an der Lokalisationsstelle einer einheitlichen Erkrankung wie es die

Diphtherie ist — einer Erkrankung, die überdies, wie immer auch die Lokalsymptome sind, stets einheitliche, für sie spezifische Allgemeinsymptome hervorzurufen vermag — zu einer Begriffs- und Namenstrennung führen. Wenn z. B. heute noch Otiater als Mittelohrdiphtherie nur die pseudomembranöse Mittelohrentzündung betrachten (Lewin u. a.), und manche Otiater sogar jede pseudomembranöse Mittelohrentzündung, gleichgültig welcher Ätiologie sie auch sei, so ist wohl heute, wo wir die Erkrankung eines Organes nur im Zusammenhange mit der Erkrankung des Menschen betrachten und behandeln dürfen, und anderseits die Ätiologie unser ganzes Handeln beeinflußt, dieser Standpunkt nicht mehr aufrechtzuhalten.

Es soll daher als Diphtherie oder Diphtheritis, jene spezifische Infektionskrankheit bezeichnet werden, welche durch den Diphtheriebacillus hervorgerufen wird. Will man zudem den pathologischen anatomischen Standpunkt wahren, so bleibt es unbenommen, ihn als Attribut hinzuzusetzen (z. B. Otitis media diphtherica pseudomembranacea, O. m. d. exsudativa, O. m. d. purulenta, Rhinitis diphtherica fibrinosa usw.). Damit ist auch unser Standpunkt gegeben, daß wir als Diphtherie auch jene leichten und leichtesten Erkrankungsformen, welche durch den Diphtheriebacillus hervorgerufen, klinisch aber wenig oder gar nicht beachtet werden, bezeichnen und beachten müssen. Daß dieser unser Standpunkt für die Bekämpfung der Diphtherie, aber auch für den Einzelfall von Bedeutung ist, wird in den folgenden Ausführungen seine Begründung finden.

Der Diphtheriebacillus erzeugt beim Menschen:

1. Lokalsymptome, die an der Eintrittspforte der Diphtheriebazillen in den Organismus entstehen.
2. Allgemeinerscheinungen, die auf die Intoxikation durch das Diphtheriegift zurückzuführen sind.

Es besteht keine feste Beziehung zwischen der Sehwere der Lokalsymptome und der Schwere der Allgemeinerkrankung. Bei ausgedehnter Lokalaffektion können bisweilen die Allgemeinerscheinungen geringe sein, während manchmal die Lokalsymptome ob ihrer Geringfügigkeit übersehen werden können und trotzdem eine schwere Allgemeinerkrankung resultiert.

Da die schweren Allgemeinerscheinungen oft erst spät auftreten können, wird man daher niemals eine Diphtherie, die leichte Lokalsymptome macht, als leichte Diphtherie ansehen und vernachlässigen dürfen; anderseits werden wir auch später erfahren, daß bezüglich ihrer Infektiosität die leichte Diphtherie der schweren gleich kommt. Es wird daher für unsere Maßnahmen hier stets der bakteriologische Befund maßgebend sein.

Was die Lokalsymptome anlangt, so richten sie sich natürlich zunächst nach dem Orte wo sie auftreten.

Von Diphtherie werden befallen die Schleimhäute des Respirationstraktus, des Auges der weiblichen Genitalien, in seltenen Fällen des Darmes, sowie die Haut.

Die Allgemeinerscheinungen sind unabhängig von der Lokalisation der primären Erkrankung. Daß die Diphtherie als Allgemeinerkrankung charakterisiert ist durch geringes Fieber, Mattigkeit, Schläfrigkeit, frequenten, oft unregelmäßigen Puls, frequente Atmung, daß ferner oft Spätlähmungen, sowie Zirkulations- und Atemstörungen die Diphtherie charakterisieren, sei hier nur kurz erwähnt.

Die häufigste Form der Diphtherie ist die Rachendiphtherie. Nach den Untersuchungen der letzten Jahre (M. Neisser, R. Scheller) kann in den meisten Fällen unter alleiniger Berücksichtigung des klinischen Befundes, der hier nicht näher beschrieben werden soll, eine Diagnose mit absoluter Sicherheit nicht gestellt werden.

Wenn auch in vielen Fällen das Aussehen des Belages sowie die Allgemeinsymptome mit größter Wahrscheinlichkeit die Diagnose Diphtherie stellen lassen, so kann doch oft ein ähnliches, manchmal nahezu gleiches Krankheitsbild sowohl durch Diphtheriebazillen als auch durch andere pathogene Mikroorganismen hervorgerufen werden.

Wenn ich auf Grund der bakteriologischen Untersuchung innerhalb eines Jahres unter 728 Fällen, die als sichere Rachendiphtherie mit Belag klinisch diagnostiziert wurden, 508 d. i 70% als Diphtherien, 220 d. i. 30% als Nichtdiphtherien feststellen konnte, und wenn ich auf Umfragen stets die Antwort erhielt, daß diejenigen Fälle, bei denen die meist mehrmalige Untersuchung keinen Diphtheriebazillenbefund ergab, sich späterhin auch klinisch und in ihrem epidemiologischen Verhalten als Nichtdiphtherien entpuppten, so folgt daraus, daß man unbeschadet eines sofortigen spezifischen therapeutischen Eingriffes doch in jedem Falle auch bei klinisch ausgesprochener Diphtherie die klinisch gestellte Diagnose durch den bakteriologischen Befund kontrollieren, bzw. rektifizieren lassen muß. Noch mehr gilt dies von jenen Fällen, bei denen die Erscheinungen unausgesprochen sind und die Diagnose »Diphtherie« nur auf Grund epidemiologischer Verhältnisse (Epidemie im selben Ort oder Hause) gestellt wird. Unter 137 derartigen Fällen konnte ich nur 51mal (d. i. 37%) die klinische Diagnose »Diphtherie« durch die bakteriologische Untersuchung bestätigen.

Wie sehr auch in Fällen von »einfacher Angina mit Belag« die bakteriologische Diagnose von Wichtigkeit ist, ersieht man daraus, daß ich unter 465 mit dieser Diagnose eingesandten Fällen, bei 145 d. i. 31% Diphtheriebazillen nachweisen konnte. Ja sogar in 11% der Fälle welche, als »Anginen ohne Belag« eingesandt wurden, konnte auf Grund des bakteriologischen Befundes die Diagnose »Diphtherie« gestellt werden. Bemerkt sei, daß auch hier der weitere klinische Verlauf, sowie das epidemiologische Verhalten (weitere Ansteckungen u. dgl.) die bakteriologische Diagnose bestätigte. Einerseits beweisen diese Zahlen, daß in jedem Falle von Angina, ob man nun von klinischem Standpunkte Diphtherie oder einfache Angina vermutet, die Beläge bzw. der Tonsillenabstrich bakteriologisch untersucht werden muß, anderseits weisen sie darauf hin, daß nur zu oft bei leichtem Verlaufe eine Diphtherie gänzlich übersehen werden kann, was leider oft böse Folgen hat, die bei der Besprechung der epidemiologischen Verhältnisse eine ausführlichere Erörterung erfahren werden.

Sehr wichtig und noch zu wenig gewürdigt ist das Verhalten der Nase zur Pathogenese der Diphtherie. Der Nasenraum bietet mit seinen Falten, Nischen und Nebenhöhlen einen von dem Diphtheriebacillus besonders bevorzugten Aufenthaltsort. Die Bazillen können einerseits vom Rachen in die Nase vordringen, anderseits bildet die Nase — und zwar nach meinen Erfahrungen bei weitem öfter als angenommen wird — eine Eintrittspforte für den Diphtheriebacillus.

Die primär in die Nase gelangten Diphtheriebazillen können entweder eine primäre Nasendiphtherie erzeugen, oder sie können, auch ohne irgendwelche Erkrankung der Nase, weiter dringen und z. B. eine

primäre Rachendiphtherie hervorrufen. Anderseits können Diphtheriebazillen lange Zeit in der Nase ihren Aufenthalt nehmen, ohne daß irgendwelche Erkrankung nachweisbar ist.

Was die Nasendiphtherien anlangt, so gilt auch hier, was ich schon andernorts erwähnt habe, daß einerseits nicht jede Rhinitis pseudomembranacea und fibrinosa diphtheritischen Ursprunges sein muß (Möller, D. Wolff, Gerber u. a.), anderseits aber die meisten anderen Rhinitiden auch Diphtherien sein können. Es folgt daraus, daß jede Rhinitis bakteriologisch untersucht werden muß.

Sehr wichtig vom klinischen und epidemiologischen Standpunkte sind jene Fälle von einfachem Schnupfen, die sich bakteriologisch als Diphtherien entpuppen. Sehr häufig erfährt man bei näheren Umfragen bei den Ärzten, wie ich mich überzeugt habe, daß vielen der Rachendiphtherien ein geringer Schnupfen voranging, der keine Beachtung gefunden hat; es ist daran zu denken, daß man es in solchen Fällen wahrscheinlich mit einer larvierten primären Nasendiphtherie zu tun hat, in deren Gefolge sekundär erst die in diesen Fällen als primär aufgefaßte Rachendiphtherie durch Übergreifen des Prozesses sich entwickelt.

Aber auch viele Fälle von einfachem Schnupfen kommen zur Beobachtung, bei denen jedweder Belag der Nase fehlt, und wo auch keine Rachendiphtherie zu konstatieren ist, bei denen aber dennoch die bakteriologische Untersuchung Diphtheriebazillen als ätiologisches Moment konstatiert. Am häufigsten beobachtet man derartigen »einfachen Schnupfen«, der sich dennoch als Diphtherie manifestiert, bei Säuglingen, bei denen überhaupt Nasendiphtherie viel häufiger zur Beobachtung gelangt, als Rachendiphtherie. Mensi erklärt letzteres Verhalten mit der nasalen Atmung der Säuglinge und mit der Hyperämie, welche die Nasenschleimhaut bei Kindern auszeichne und günstige Ernährungsbedingungen für die Diphtheriebazillen biete. Meistens sind hier die Allgemeinerscheinungen für einen einfachen Schnupfen unverhältnismäßig schwere und deuten schon dadurch auf die Möglichkeit eines diphtheritischen Ursprunges hin; es kommen aber auch Fälle vor, wo nur sehr geringe Allgemeinerscheinungen klinisch gar nicht den Verdacht auf Diphtherie aufkommen lassen.

Auch in den späteren Lebensjahren, bei Kindern und Erwachsenen, ist der einfache Schnupfen viel häufiger eine Nasendiphtherie, als im allgemeinen angenommen wird; hier können die Allgemeinerscheinungen (Mattigkeit, Krankheitsgefühl, geringes Fieber usw.) sehr ausgesprochen sein, anderseits können sie aber auch gänzlich fehlen.

Daß gerade bei Nasendiphtherien die Allgemeinsymptome sehr schwere sein können, anderseits auch postdiphtherische Lähmungen leicht auftreten können, hat seinen Grund darin, daß erstens der Schnupfen sehr leicht übersehen wird und wenn überhaupt, meistens erst spät zu einer spezifischen Therapie führt, anderseits gerade der Nasenraum die Vermehrung der Diphtheriebazillen begünstigt und auch die Toxinresorption hier sehr gut von statten geht (Jorgulescu).

Ich habe hier den einfachen diphtherischen Schnupfen besonders hervorgehoben, da gerade er für die Pathogenese und Epidemiologie deshalb von Wichtigkeit ist, weil er nur allzu häufig übersehen wird, und deshalb einerseits nicht behandelt wird, und darum zu schweren Komplikationen führen kann, anderseits aber nur allzu leicht zu einer Verbreitung der Epidemie Veranlassung geben kann.

Daß Rhinitiden mit Pseudomembranen, mit fibrinösem Exsudat, mit serösem, purulentem, schleimigem, blutigem Exsudat u. dgl., mit und ohne Allgemeinerscheinungen, Nasendiphtherien sein können, sei hier nur in Kürze erwähnt.

Von Bedeutung ist folgender von SCHELLER und STENGER gemachte Befund: Bei einer großen Reihe von Patienten wurde nach Nasenoperationen eine Einwanderung von Nasenbakterien, die sich vorher nicht auf den Tonsillen nachweisen ließen, auf die Tonsillen beobachtet. Bei einer Patientin nun konnten vor einer geplanten Entfernung einer hypertrophischen Nasenmuschel Diphtheriebazillen in beiden Nasenhöhlen gefunden werden, ohne daß trotz mehrfacher Untersuchung der Tonsillarabstrich Diphtheriebazillenbefund ergab; trotz Abratens unter Hinweis auf eine mögliche Diphtherieerkrankung mußte auf Wunsch der Patientin die Nasenoperation vorgenommen werden. Zwei Tage nach der Operation erkrankte die Patientin an typischer Rachendiphtherie mit typischen Belägen. Die Züchtung von denselben ergab Reinkultur von Diphtheriebazillen.

Beachtenswert ist, daß von seiten der Nase ganz und gar keine diphtheritischen Symptome zu konstatieren waren, daß auch die Wunde rein und glatt verheilte. Anamnestisch konnte festgestellt werden, daß die Patientin vor beiläufig einem Monat das Gut, auf welchem sie Meierin ist und auf welchem durch längere Zeit eine Diphtherieepidemie (mit etlichen Todesfällen) herrschte, verlassen hatte.

Wir haben hier einen Fall vor uns, der deutlich zeigt, daß einerseits virulente Diphtheriebazillen durch lange Zeit in der Nase beherbergt werden können — hier etwa 1 Monat — ohne daß eine Erkrankung zu erfolgen braucht, daß anderseits aber ein derartiger Bazillenbefund kein gleichgültiger ist, da, wie wir sehen, bei irgend einem Anlaß, dann doch die Infektion mit den Diphtheriebazillen, die so lange scheinbar harmlose Saprophyten waren, erfolgen kann. Normalerweise bildet das Epitel der Nase einen gewissen Schutz gegen das Weitergreifen von Bakterien; wie hier die durch die Operation gesetzte mechanische Schädigung, kann wohl auch jedwede andere Schädigung thermischer, chemischer oder bakteriologischer Natur diesen labilen Schutz zerstören. Es ist nicht allein durch die Anwesenheit der Diphtheriebazillen das Eintreten einer Erkrankung bedingt; das auslösende Moment ist meistens eine durch Schädigungen dieser oder jener Art bestehende oder erst hervorgerufene Diposition.

Bemerkenswert ist, daß, wie wir sehen, von in der Nase befindlichen Diphtheriebazillen eine Rachendiphtherie ausgehen kann ohne Beteiligung der Nase an dem Krankheitsprozesse.

Erwähnt seien hier noch die chronischen Diphtherien, die ihren Sitz im Nasenrachenraume haben (E. NEISSER). Ich selbst konnte im Anschlusse an eine akute Rachendiphtherie eine chronische Diphtherie entstehen sehen, die ich durch etwa 3 Jahre verfolgen konnte und bei der ich stets Diphtheriebazillen nachweisen konnte. Solche chronische Rachendiphtherien können, wie z. B. E. NEISSER beobachtet hat, akute Diphtherien in der Umgebung hervorrufen.

Sehr häufig beteiligt sich das Ohr am diphtherischen Prozesse; einerseits haben wir es hier mit Affektionen zu tun, die direkt durch die Diphtheriebazillen bedingt sind und die, wie immer auch das pathologisch-anatomische Bild ist, bei Diphtheriebazillenbefund als Diphtherien

zu bezeichnen sind; anderseits können auch die kreisenden Toxine, wie von verschiedenen Autoren beschrieben worden ist, pathologische Veränderungen des Gehörorganes hervorrufen. Meist erfolgt die diphtherische Erkrankung per continuitatem vom Nasenrachenraume aus; am häufigsten von den Ohrdiphtherien ist die Otitis media diphtherica. Die Diphtherie des äußeren Ohres kann durch Übergreifen des Ohrprozesses vom Mittelohr entstehen oder sie kann von außen her eingeschleppt werden.

Ob es primäre Mittelohrdiphtherien gibt — beschrieben sind bis jetzt drei Fälle — möchte ich dahingestellt sein lassen. Doch spricht vieles dafür, daß nur allzu leicht der primäre Rachen- oder Nasenprozeß übersehen werden kann, und dann die sekundäre Ohrdiphtherie als primär angesehen wird. Der gütigen Mitteilung des Herrn Dr. W. Stein in Königsberg verdanke ich die Kenntnis eines derartigen Falles. In die Behandlung des Kollegen kam eine solche scheinbare »primäre Otitis media diphtherica«, bei welcher ich Diphtheriebazillen nachweisen konnte. Anamnestisch konnte Herr Dr. Stein eruieren, daß ein Schnupfen mit Mattigkeit 8 Tage vor der »primären Ohrdiphtherie« bestanden hat. Wir haben es hier, obzwar der Schnupfen bakteriologisch nicht untersucht worden ist, meiner Meinung nach, doch unzweifelhaft mit einer primären Nasendiphtherie zu tun, welche erst die sogenannte »primäre Mittelohrdiphtherie« zur Folge hatte.

Über die häufige Beteiligung der Nebenhöhlen an dem diphtherischen Prozesse berichtet Pomeranzew.

Überaus häufig ist das Übergreifen der Rachendiphtherie auf den Kehlkopf, Trachea, Bronchien (deszendierende Diphtherie, Krup, Bronchopneumonia diphtherica). Wenn auch diese einst so furchtbar wirkenden Erkrankungen des unteren Respirationstraktus seltener geworden sind, so ist doch die Gefahr dieser Komplikationen — namentlich bei Kindern — eine große. Auf den klinischen Verlauf sei hier nicht eingegangen, erwähnt sei nur, daß T. Fischer bei einem sehr großen Diphtherieleichenmateriale fand, daß bei deszendierender Diphtherie der Tod meistens infolge von Lungenveränderungen oder durch Erstickung infolge der durch die Membranen gebildeten mechanischen Stenose erfolgt, während die Todesfälle bei Rachendiphtherie hauptsächlich auf die durch die Toxinresorption bedingten frühen oder späten Allgemeinerscheinungen zurückgeführt werden können.

Die diphtherischen Erkrankungen der Conjunctiva werden von einigen Autoren (u. a. Sämisch, Christ) scharf von den krupösen getrennt. Da aber einerseits beide Formen durch den Diphtheriebacillus hervorgerufen werden können, anderseits aber auch ohne die Mitwirkung des Diphtheriebacillus gleiche Conjunctivalprozesse von anderen Erregern, wie es neuerdings Schlesinger hervorhebt, veranlaßt werden können, wird einerseits die scharfe Trennung zwischen diphtherischer und krupöser Conjunctivitis nicht mehr aufrecht erhalten werden dürfen, anderseits wird man auch hier die Bezeichnung Conjunctivitis diphtherica nur für die Erkrankungen reservieren, die von Diphtheriebazillen hervorgerufen sind, aber sie auch, ganz abgesehen von dem klinischen und pathologisch-anatomischen Befund, auf alle Conjunctivitiden ausdehnen, deren Ätiologie der Diphtheriebacillus ist.

Vielfach wurden auch in letzter Zeit sowohl sekundäre als auch primäre Diphtherien der Vulva und der Vagina beschrieben. Über primäre Vulvovaginitis diphtherica berichtet z. B. Erikson.

Über primäre Hautdiphtherien mit verschiedenen Lokalisationen berichten BAUER, BOLTON u. a., über sekundäre Hautdiphtherien HAMMERSCHMIDT u. a., über Wunddiphtherie TAVEL.

Bezüglich der Allgemeinerscheinungen der Diphtherie verweise ich auf das, was ich bei der Besprechung der Wirkungsweise des Diphtheriegiftes gesagt habe, sowie auf die Abhandlungen von BECK, BAGINSKY u. a.

Sehr wichtig ist es, zu wissen, daß die Diphtherierekonvaleszenten durch mehr minder lange Zeit Diphtheriebazillen auf den Schleimhäuten des Rachens und der Nase beherbergen. Schon frühere Untersuchungen haben diese Tatsachen erkennen lassen. So haben — die älteren Autoren seien hier nicht erwähnt — u. a. M. NEISSER, PRIP, GABRITSCHEWSKY in weitem Umfange Diphtheriebazillenbefunde bei Rekonvaleszenten konstatieren können.

Nun haben aber meine Untersuchungen, die ich an einem äußerst großen Material und ganz systematisch vorgenommen habe, die bisherigen Erfahrungen wesentlich erweitert; und zwar konnte ich konstatieren, daß der Diphtheriebazillenbefund bei Rekonvaleszenten ein viel allgemeinerer ist, als man bisher vermutet hat; fast alle Fälle zeigen während der Rekonvaleszens Diphtheriebazillenbefund; etwa $^3/_4$ der Fälle beherbergen ihre Diphtheriebazillen bis zu 3 Wochen, viele länger, 2% sogar über 90 Tage. Dies sind jedoch nur Minimalzahlen, da oftmals bei einmaligem negativem Befund seitens der Ärzte eine weitere Sendung unterblieben ist, obgleich es sich bei meinen Untersuchungen — sowie bei denen anderer Autoren — herausgestellt hat, daß ein einmaliger negativer Befund für das Verschwundensein der Diphtheriebazillen nicht beweisend ist.

Es sei hier noch kurz erwähnt, daß auch bei den gesunden Angehörigen — wir werden darauf noch zurückzukommen haben — in großer Ausdehnung Diphtheriebazillen nachweisbar sind (R. SCHELLER, M. NEISSER, PRIEP, USTVEDT, GABRITSCHEWSKY u. a.).

Ich konnte bei systematischen Untersuchungen an Lehrerfamilien, bei denen ein Diphtheriekranker oder -rekonvaleszent sich vorfand, konstatieren, daß alle Familienmitglieder, die mit Diphtheriekranken bzw. Rekonvaleszenten in Berührung kommen — mit wenigen Ausnahmen — früher oder später Diphtheriebazillen beherbergen; daß ferner diese Befunde oft noch zu einer Zeit zu machen sind, wo bereits der Rekonvaleszent schon längst diphtheriebazillenfrei ist.

Erwähnen möchte ich noch, daß UFFENHEIMER für die Frühdiagnose der Diphtherie den Nachweis von Toxin im Blute des Patienten versucht hat, der aber nicht kostant gelang.

Literatur.

AUBERTIN, Ch et L. BABONNEIX, Mort subite au cours de l'intoxication diphthérique, intégrité des centres bulbaires et des pneumogastriques; myocardite latente. Gaz. des hôp., 1901, No. 91.

BALLIN, L., Über das Vorkommen von Diphtheriebazillen beim gewöhnlichen Schnupfen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 8, Heft 2, S. 412.

BAUER, Diphtheriebazillen in faulen Mundecken und Panaritien. Arch. f. Kinderh., Bd. 44, H. 1—3.

BIETTI, A., Welche Bedeutung kommt den Diphtheriebazillen und verwandten Keimen in der Ätiologie der einfachen Bindehautentzündungen zu? Klin. Monatsbl. f. Augenh., 1903.

Ders., Über Häufigkeit und pathogene Bedeutung von Diphtheriebazillen und sog. Xerosebazillen beim Krankheitsbilde der Conjunctivitis simplex. Ebd., Jahrgang 41, S. 326.
Bolton, A case of extensive cutaneous diphtheria with an examination of the nervous system. Lancet, 1905, April 29.
Christ, Zur Ätiologie der Conjunctivitis cruposa. Deutschmanns Beiträge zur Augenheilk., H. 63.
Cruchet, A propos de l'angine diphthérique. Gaz. d. hôp., Année 76, No. 85.
Deguy, Contribution à l'étude bactériologique des angines diphthériques assoeiées. Bull. et mém. soc. anat., Paris, Année 78.
Ders., Des paralysies précoces du voile du palais dans la diphthéries et leur pathogénie. Revue mens. des mal. de l'enf., 1903, p. 241.
Dietlen, Hans, Über Herzdilatation bei Diphtherie. Münch. med. Woch., 1905, Nr. 15.
Dürk, Über diphtheritische Geschwüre im Ileum, Cöcum und Processus vermif. eines an Diphtherie gestorbenen Kindes. Deutsche med. Woch., 1903, S. 301.
Eppinger, Die toxische Myolyse des Herzens bei Diphtheritis. Ebd., Nr. 15.
Erikson, Fall von Vulvovaginitis durch Diphtheriebazillen veranlaßt. Hygiea, 2. F., 3. Jahrg., Bd. 1, S. 651.
Fage, Prolongierte Diphtherie. Gaz. des hôp., 1906, No. 71.
Fischer, T., Über den Diphtherietod. Hygiea, 1905, Nr. 9.
Hammerschmidt, Diphtheriebazillen im Eiter. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1906, Bd. 53, S. 504.
Hanszel, Monatsschr. f. Ohrenheilk., 1901, H. 1.
Jorgulescu, Die Gefährlichkeit der Diphtherie bei Koexistenz von nasaler Diphtherie. Inaug.-Diss. Bukarest 1903.
Jurass, Kasuist. Beitr. zu seltenen und bemerkensw. Erkrankungen der oberen Luftwege. Fall von genuiner Pharyngitis fibrinosa (pseudomembranacea, crouposa, diphtherica). Arch. f. Laryng. u. Rhin., Bd. 16, S. 328.
Kobrak, Über Mittelohrdiphtherie ohne Membranbildung. Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 62, S. 11.
Leiner, K., Über Influenza als Mischinfektion bei Diphtherie. Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 41.
Lewin, Über das klin. und path. anat. Verhalten d. Gehörorganes bei der genuinen Diphtherie. Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 52, S. 168.
Ders., Zur Frage der Mittelohrdiphtherie. Ebd., Bd. 63, S. 229.
Marfan, A. B., Diagnostic de l'angine diphthérique et des angines aigues. Gaz. des hôp., Année 76, No. 31, p. 305.
Mensi, Sulle complicazioni faringo-laringee della difterite primitiva nasale dei lattanti. Giorn. de R. accad. di Med. di Torino 1903, No. 2—3.
Möller, Jörgen, Zwei Fälle von Rhin. fibrinosa. Zeitschr. f. Ohrenheilk., Bd. 56, S. 353.
Neisser, E., Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis des chronischen Rachendiphtheroid. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 40, S. 719.
Niessen, Diphtheriebazillen im Blute und im Behringschen Heilserum. Wiener med. Woch., 1902, Nr. 47 u. 48.
Pomeranzew, Über das Befallensein der Nebenhöhlen der Nase bei Diphtherie. Pirogoffscher Kongreß; Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 56, S. 123.
Rabek, Diphtheriefall bei zweiwöchentlichem Kinde. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, S. 313,
Rocaz, De l'adénoidite diphthérique primitive. Gaz. hebd. des scienc. méd. de Bordeaux 1903.
Roosen-Runge, Ein Fall von Diphtheriebazillensepsis. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 29.
Schabad, Diphtherie u. der Diphtheriebacillus bei Scharlach usw. Arch. f. Kinderheilkunde, 1902, Bd. 34, H. 3 u. 4.
Scheller, R., Beitr. zur Diagnose u. Epidemiologie d. Diphtherie. Zentralbl. f. Bakt., Orig., 1906, Bd. 40, H. 1, S. 1.
Scheller und Stenger, Ein Beitrag zur Pathogenese der Diphtherie. Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 42.
Schlesinger, Ein Beitrag zur Diphtherie der Conjunctiva. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 3.
Schmiegelow, Die fibrinöse Rhinitis. Monatsschr. f. Ohrenheilk., Bd. 35, S. 144.
v. Schoeller, Zweimaliges Auftreten von Laryngitis crouposa innerhalb 5 Wochen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 58, S. 85.

Schön-Ladniewski, Larvierte Angina diphtherica und follicularis. Ebd., Bd. 57, 3. Folge, Bd. 7, H. 3.
Schwab, Th., Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1904, Bd. 48.
Sergent, Sem. méd., 1903, p. 340.
Süsswein, J., Schicksal der Diphtheriebazillen im Verdauungskanal usw. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 6.
Symes, Odery, The presence of diphtheria bacilli in atrophic rhinitis. Brit. med. Journ., Febr. 28 1903.
Tarnowski, K., Ozaena heilbar durch Behringsches Serum. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 23.
Tavel, Wunddiphtherie. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 60, H. 5 u. 6.
Theuveni und Daniel, Bronchopneumonie pseudomembraneuse diftérique chez une femme accouchée depuis quatre jours. Bull. et mém. soc. anat., Paris, Année, 78, 6. März 1903.
Uffenheimer, Albert, Zusammenhänge zwischen Diphtherie u. Scharlach. Jahrb. f. Kinderheilk., 3. F., Bd. 10, Ergänzungsheft.
Vieullard, Le Coryza diphthérique. Thèse, Lyon 1903.
Weiss, Siegfried, Jodreaktion im Blute bei Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 8, H. 1, S. 55.
Wolff, David, Beitrag zur Lehre von d. Rhin. fibrinosa sive pseudomembranacea. Diss. Leipzig 1899/1900.
Wolff, Ludwig, Über die Beziehung der Rhinitis fibrinosa zur Diphtherie. Deutsche med. Woch., 1905, S. 65.

Serumtherapie. Prophylaxe. Epidemiologie.

Die Serumtherapie der Diphtherie verdanken wir bekanntlich v. Behring. Es gibt nur noch wenige Stimmen, welche die Wirksamkeit der Serumtherapie bestreiten, und welche die allgemein konstatierte Abnahme der Diphtheriemortalität auf einen milderen Genius epidemicus, auf die allgemeine Besserung der hygienischen Zustände u. dgl. zurückführen (Bourget, Dovertie, Gottstein, Kassowitz u. a.). Es ist jedoch nach den neuerdings reichlich erschienenen Statistiken, allerorts sogleich mit der Einführung der Serumtherapie die Diphtheriemortalität so bedeutend gesunken, daß wohl heute kein Zweifel an der Wirksamkeit und der hohen Bedeutung der antitoxischen Behandlung besteht. d'Astros, Bjelobshecki, Bing und Ellermann, Bolton Brownlee, Coldefy, Comby, Dalmer, Dawson, Faber, Geissler, Gindes, Graham-Smith, Hellström, Jaenicke, Jalzer, Lichtwitz, Marfan und Play, Martius, Müller, Munch, M. Neisser, Pickema, Pulawski, Rahn, Rautenberg, Risel, Rüther, Siegert, Silberstein, Weil, Wenner, Wieland, Winselmann, Zörkendörffer, Zucker u. a. haben zum Teil großes Material gesammelt, welches eindeutig für den unschätzbaren Wert der Serumtherapie spricht.

Das Serum wirkt, wie bereits besprochen, durch Bindung des Giftes. Von den Serumantitoxinen kann nur jenes Gift gebunden werden, neutralisiert werden, welches noch nicht allzufest an die Zellen des Organismus verankert ist. Solange die Bindung locker ist, kann das Gift durch große Dosen Antitoxin noch von den Zellen weggerissen und neutralisiert werden. Ist, wie Dönitz nachgewiesen hat, eine feste Bindung des Giftes an die Zellen erfolgt, so läßt sich dasselbe durch Antitoxin nicht mehr neutralisieren. Bei lockerer Bindung tritt die Neutralisation umso schneller und vollständiger ein, je konzentrierter das Antitoxin zugeführt wird.

Die Nutzanwendung für die Praxis wird darin bestehen, daß man das Serum in möglichst hohen Dosen und möglichst frühzeitig

gibt. Nur so hat man sichere Chancen, den Organismus vor einer deletären Intoxikation zu bewahren. Das zugeführte Antitoxin muß auch deshalb in reichen Mengen zugeführt werden, weil es den Zweck erfüllen soll, erstens das bereits im Organismus frei oder locker gebundene Antitoxin zu neutralisieren, fernerhin die sich unabhängig von der Antitoxindarreichung neu bildenden Toxine gleich in statu nascendi zu binden (Wieland).

Um namentlich in schweren Fällen es zu bewirken, daß das Serumantitoxin möglichst konzentriert und schnell in den Organismus gelangt, und hier, was noch an Gift neutralisierbar ist, schnellstens entgiftet, haben Bisson, Cairus, Cruveilhier u. a. intravenöse Injektionen möglichst hoher Antitoxindosen empfohlen. Cruveilhier fand in Tierexperimenten, daß von allen Arten der Seruminjektionen am besten die intravenöse Applikation wirkt. Es ist dies nach den Entgiftungsversuchen Dönitzs bei Tetanus und Diphtherie sehr wohl verständlich.

Bei der antitoxischen Wirksamkeit des Serums ließe sich von vornherein annehmen, daß das Serum vornehmlich bei jenen Diphtherien, welche besonders durch Intoxikation schaden, wirksam sein wird; es sind dies hauptsächlich die Rachendiphtherien, während bei den deszendierenden Diphtherien die Toxinwirkung als Todesursache weniger in Betracht kommt, als vielmehr das mechanische Moment, welches, wenn es bereits vorgeschritten ist, zu beeinflussen, das Serum weniger imstande ist (Faber).

Doch berichten die meisten Kliniker und Epidemiologen, daß erstlich die deszendierende Diphtherie durch die die primäre Rachendiphtherie günstig beeinflussende Serumtherapie seltener geworden ist; anderseits aber selbst auch durch die Serumtherapie sehr günstig beeinflußt wird und doch einen großen Teil ihrer Furchtbarkeit verloren hat (Rahn, Pulawsky, Hellström u. a.). Es ist dies wohl darauf zurückzuführen, daß erstens die begleitende Giftwirkung neutralisiert wird und dadurch der Organismus widerstandsfähiger wird, anderseits der diphtherische Prozeß nach Antitoxininjektion sich mehr minder lokalisiert und seinen progredienten Charakter verliert.

Als Injektionsdosis für die Serumtherapie der Diphtherie werden jetzt im allgemeinen mindestens 1500 A. E. empfohlen, in schwereren Fällen empfiehlt es sich, 3000 A. E. und mehr auf einmal zu injizieren.

Jede, wenn auch noch so leichte Diphtherie muß mit Antitoxin behandelt werden. Die Unterlassung einer rechtzeitigen Serumtherapie muß als Kunstfehler betrachtet werden.

Was die prophylaktische Seruminjektion anlangt, so müssen wir uns erstens von vornherein klar sein, daß die hierdurch hervorgerufene Immunität in den meisten Fällen nicht länger als vier Wochen anhält; fernerhin müssen wir die bereits erwähnten Beobachtungen von Dehne und Hamburger berücksichtigen, nach welchen bei wiederholter Seruminjektion durch die im Organismus gebildeten Präzipitine, die Antitoxine mit dem Serumeiweiß binnen Kürze aus dem Organismus verschwinden.

(Wie bereits erwähnt, leidet die therapeutische Serumbehandlung durch den eben beschriebenen Umstand nicht, da bei Anwesenheit von Toxinen die Antitoxine durch die schnelle Bindung mit den Toxinen den Folgen des Präzipitationsprozesses entgehen.)

Es wäre vielleicht zu erwägen, und durch Versuche klarzustellen, ob nicht vielleicht, durch Injektion von möglichst eiweißfreiem Anti-

toxin die mißlichen Nebenerscheinungen, die bei Wiederholung der prophylaktischen Seruminjektion den Erfolg aufheben, ausgeschaltet werden können.

Für die Anwendung der Serumprophylaxe wird es aber vorläufig geboten sein, nur dort prophylaktisch zu injizieren, wo eine akute, zeitlich begrenzte, Gefahr der Infektion besteht, da bei chronischer Gefahr — jahrelange Epidemie — die Injektion nicht für die Dauer der Gefahr Schutz gewährt und eine spätere notwendig werdende prophylaktische Injektion durch die vorangegangene Injektion unwirksam gemacht wird. Zudem rufen namentlich mehrmalige Seruminjektionen manchmal unangenehme Allgemeinerscheinungen hervor, über welche die Monographie: Die Serumkrankheit von Frh. v. Pirquet und Schick (1905 Verlag Deuticke) ausführliches lehrt.

Wir werden deshalb bei Beginn einer Epidemie, zu einer Zeit also, in welcher die Ansteckungsgefahr noch zeitlich und örtlich begrenzt ist, mit Erfolg prophylaktische Serumbehandlung einleiten und eventuell imstande sein, wie es z. B. Maag mit 423 prophylaktischen Seruminjektionen vermochte, eine Epidemie zum Stillstande zu bringen.

Sehr erfolgreich ist die Serumprophylaxe innerhalb der Familie bei Erkrankung eines Familienmitgliedes an Diphtherie; meistens sind ja die Angehörigen, wenigstens in der ersten Zeit der Erkrankung oft auch während der ganzen Erkrankungszeit und Rekonvaleszens der Ansteckungsgefahr ausgesetzt. Bei eingeleiteter Serumprophylaxe kann man meistens bei den vorbehandelten Familien konstatieren, daß kein Erkrankungsfall, und wenn, so erst sehr spät und sehr leicht, aufgetreten ist, während bei in gleichen Bedingungen nicht vorbehandelten Familien die Diphtherie sich oft weiterverbreitet (H. Neumann, M. Neisser, Rautenberg .u. a.). Die Frage, ob Kinder einer Familie auch dann prophylaktisch zu behandeln sind, wenn der Kranke entfernt ist und bei den in Frage kommenden Kindern kein Anzeichen einer Erkrankung vorhanden ist, möchte ich unbedingt bejahen. Wo die allgemeine Anwendung dieser Maßregel aus irgendwelchen Gründen auf Widerstand stößt, gebe ich stets den Königsberger Ärzten den Rat, wenigstens dort alle Kinder prophylaktisch zu injizieren, wo bei irgendeinem der zurückgebliebenen gesunden Angehörigen die bakteriologische Untersuchung das Vorhandensein von Diphtheriebazillen konstatiert hat.

In Asylen, in Kinder- und Schülerpensionaten, in begrenzten Truppenteilen (Dalmer) wird die Serumprophylaxe mit großem Erfolge angewandt, denn dort ist es möglich, die Infektionsgefahr zeitlich zu begrenzen.

Ferner ist namentlich auf Scharlach- und Masernabteilungen die Gefahr der Ansteckung mit Diphtherie eine große. Aaser, Blakeley, Ibrahim, Schabad u. a. empfehlen daher die allgemeine Anwendung der Serumprophylaxe auf diesen Abteilungen. Selbstverständlich wird auch die Serumprophylaxe bei Saalepidemien in Krankenhäusern notwendig sein.

Auch dort wo es sich um Diphtherieverdächtige handelt, die gezwungener Weise mit Diphtheriekranken zusammen gebracht worden sind, muß man prophylaktisch injizieren.

Der Wert der Serumprophylaxe ist, wenn man die eben angegebenen Indikationen beobachtet, ein unbestrittener. Auch gelegentlich großer Epidemien in Königsberg i. Pr. konnte ich mich von der großartigen Wirksamkeit der Serumprophylaxe innerhalb der gegebenen Grenzen überzeugen.

Anders liegt, wie bereits gesagt, die Sache bei chronischer Infektionsgefahr. Es ist ganz und gar nicht empfehlenswert, im Gegenteil es kann möglicherweise in Anbetracht einer dringend notwendig werdenden wiederholten prophylaktischen Seruminjektion, von Schaden sein, wenn man bei langdauernder, allgemeiner Epidemie z. B. alle Schüler immunisiert. Dadurch werden weder die Schüler für die Dauer der Epidemie immun, noch wird die Epidemie begrenzt. Im Gegenteil eine solche Maßnahme hat nur zu oft Veranlassung gegeben zu einer gänzlich unzweckmäßigen Beruhigung der amtlichen Organe und zu einer damit in kausalem Zusammenhange stehenden Vernachlässigung anderer prophylaktischer Maßregeln.

Was die Kosten der Serumprophylaxe — injiziert werden 300 bis 600 AE — bei den passenden Fällen anlangt, so fallen sie, wie H. Neumann richtig sagt, deshalb nicht in die Wagschale, weil sie viel geringer sind, als die Kosten der sonst zu erwartenden Krankheitsfälle.

Da die eben besprochene antitoxische Behandlung der Diphtherie gar keinen direkten Einfluß auf die Diphtheriebazillen hat, dieselben vielmehr auch nach der Genesung persistieren und eine Infektionsgefahr hervorrufen, wurde von Wassermann, Bandi, Martin, Vogelsberger u. a. versucht, das antitoxische Prinzip mit dem bakteriziden zu kombinieren. Die Erfahrungen, so gering sie in ihrer Ausdehnung noch sind, sollen gute sein und es besteht die Hoffnung, vielleicht auf diesem Wege die Diphtheriebazillen bei den hartnäckigen Bazillenträgern zum Verschwinden zu bringen.

Auch aktive Immunisierung ist in neuester Zeit in vereinzelten Versuchen ausgeführt worden (Bandi, Dzierzgowsky, Boldjirew). Wir sind hier noch nicht in der Lage, irgendein abschließendes Urteil abzugeben.

Wenn wir uns jetzt zur Besprechung der Epidemiologie der Diphtherie wenden, so müssen wir uns vor allem über die Infektionsquelle klar sein, sowie über den Infektionsweg.

Die Infektionsquelle ist der diphtheriebazillenbeherbergende Mensch. Die Übertragung geschieht fast ausschließlich direkt von Mensch zu Mensch (direkter Kontakt).

Die Übertragung durch leblose Gegenstände kommt zwar vor, allein sie kommt nur wenig in Betracht im Verhältnis zu der häufigsten Übertragungsweise: von Mensch zu Mensch, wie dies bereits in früheren Arbeiten (Flügge u. a.), in neuerer Zeit von Weichardt betont wurde. Sehr gefährlich ist der Gebrauch gemeinsamer Trinkgefäße; die Infektionsgefahr, die z. B. durch den gemeinsamen Abendmahlskelch erwächst, haben Moeller und Roepke eingehend gewürdigt und jedesmal zu desinfizierende Einzelkelche in Vorschlag gebracht. — Gelegentlich kann auch Milch, die aus infizierten Gehöften oder Handlungen stammt, die Übertragung vermitteln.

Nach den Erfahrungen, die wir über die Verbreitungsweise des Diphtheriebacillus bei kranken, genesenden und gesunden Angehörigen gemacht haben, werden wir uns von vornherein klar darüber sein, daß gerade bei der Diphtherie die Bekämpfung auf große Schwierigkeiten stoßen muß. Haben wir doch hier mehr als bei anderen Erkrankungen so leichte, in ihrem klinischen Befunde so verschwommene Fälle, daß sie der Beobachtung nur zu leicht entgehen und dann zu Epidemien Veranlassung geben können — Krankenhausepidemien von leicht infizierten Pflegepersonen ausgehend (Büsing, Woinow, Cuno), die Auto-

matenepidemie in Kiel (B. Fischer) usw. —; anderseits wird auch die lange Dauer des Bazillenbefundes über die Genesung hinaus, sowie die Infektiosität der so zahlreichen gesunden Bazillenträger die Bekämpfung komplizieren. Es sind dies Verhältnisse, wie sie neuerdings in den epidemiologischen Arbeiten von M. Neisser, R. Scheller, Ustvedt, B. Fischer u. a. eingehend gewürdigt worden sind.

Die erste Bedingung für die Bekämpfung der Diphtherie ist die Eruierung der Infektionsquellen, das ist der kranken und gesunden Diphtheriebazillenträger. Dies geschieht durch bakteriologische Untersuchung am besten in Zentraluntersuchungsstellen, da nur hier die große Erfahrung bakteriologische Fehldiagnosen verhindert, und anderseits von diesen Ämtern aus die Bekämpfung einheitlich geleitet werden kann. Jedwede Hals-, Rachen- und Nasenentzündung ist auf Diphtheriebazillen zu untersuchen; ebenso soll namentlich in Epidemiezeiten jedwede ungewisse fieberhafte, wenn auch noch so leichte Erkrankung der Untersuchung auf Diphtheriebazillen zugeführt werden; und zwar ist hier von besonderem Wert der möglichst frühzeitige Nachweis der Diphtheriebazillen. Ferner ist notwendig, die bakteriologische Untersuchung von Rekonvaleszenten und gesunden Angehörigen; bei den Rekonvaleszenten sowohl wie bei den gesunden Bazillenträgern dürfen wir aus einmaligem negativem Befunde keine Schlüsse ziehen. Wie Dalmer, M. Neisser, Salmon, R. Scheller, Ustvedt u. a. richtig betonen, ist bei negativem Befunde mehrmalige Untersuchung erforderlich. Wir müssen mindestens zweimaligen negativen Befund verlangen, um die noch zu besprechenden Vorsichtsmaßregeln aufzuheben.

Die wirksamste Maßregel ist die Isolation der kranken und der gesunden Diphtheriebazillenträger, durch Aufnahme der Kranken auf Diphtherieabteilungen, durch möglichste Beschränkung des Verkehres für die gesunden Diphtheriebazillenträger. Wenn sich diese letztere Maßnahme, soweit keine gesetzlichen Handhaben dafür vorhanden sind, auch nicht vollständig wird durchführen lassen, so müssen wir wenigstens dort, wo für eine große Zahl der Bevölkerung Gefahr vorhanden ist, eine Beschränkung des Verkehres durchsetzen, so müssen Nahrungsmittelgeschäfte, Molkereien u. dgl. bei Anwesenheit eines Bazillenträgers, sei er krank oder gesund, unweigerlich geschlossen werden. — Ebenso dürfen Schulkinder so lange nicht zur Schule zugelassen werden, als sie selbst oder irgend andere Personen der Familie Diphtheriebazillenträger sind. Denn hier ist die Infektionsgefahr, da es sich um jugendliche besonders empfängliche Individuen handelt, eine besonders große. Ist ein Diphtheriefall im Schulgebäude konstatiert, muß die Schule geschlossen werden; auch jeder Lehrer, in dessen Familie Diphtherie konstatiert worden ist, ist, solange in seiner Familie Bazillenträger beobachtet werden können, vom Unterricht fernzuhalten.

Besonders ist auf die Rekonvaleszenten zu achten; denn sie sind gleich infektiös wie die Kranken und haben große Neigung sich unter die Gesunden zu begeben. Sehr gefährlich sind, wie bereits erwähnt, die gesunden Bazillenträger.

Die Isolationsmaßregeln dürfen erst dann aufgehoben werden, wenn mindestens zwei negative bakteriologische Befunde erfolgt sind.

Für die Bekämpfung der Diphtherie sind von größter Wichtigkeit die prophylaktischen Seruminjektionen (s. oben).

Desinfektion der Mund- und Nasenhöhle bei den Bazillenträgern wird einerseits die Gefahr der Weiterverbreitung der Diphtherie verringern, anderseits auch wesentlich die Dauer des Diphtheriebazillenbefundes herabsetzen.

Die infektiösen Ausscheidungen der kranken und der gesunden Bazillenträger und die damit infizierten Gebrauchsgegenstände müssen durch Desinfektion eventuell bei Wertlosigkeit durch Vernichtung unschädlich gemacht werden.

Bei jeder Diphtherieerkrankung ist ferner Wohnungsdesinfektion vorgeschrieben. Doch muß davor gewarnt werden, diese als hauptsächliches Prophylaktikum zu betrachten und im Vertrauen darauf die anderen Maßregeln (Isolation der Bazillenträger usw.) zu vernachlässigen. Konnte ich doch z. B. von einem Arzte in Königsberg — und dieser Befund deckt sich mit den Mitteilungen anderer Autoren — erfahren, daß trotz jedesmal erfolgter Wohnungsdesinfektion durch $1^1/_2$ Jahre in einer Familie in kurzen Intervallen Diphtherieerkrankungen auftraten; die Isolation der Bazillenträger, die ich nachträglich erst eruieren konnte, ist hier außer acht gelassen worden.

Schließlich werden auch allgemeine hygienische Maßnahmen (Desinfektion des Rachens und der Nase seitens der Gesunden; Belehrung; Anleitung zur Selbstbeobachtung und zur Vorsicht vor Ansteckung) bei der Bekämpfung der Diphtherie eine große Rolle spielen.

Sehr wichtig erweist sich schließlich eine Bekämpfung des Kurpfuschertums, durch welches einerseits die Behandlung des einzelnen Falles vereitelt wird, anderseits aber auch der Weiterverbreitung der Diphtherie Vorschub geleistet wird. Am wichtigsten ist, daß überall der Staat auf Grund der neuesten epidemiologischen Forschungen gesetzliche Grundlagen für die weitgehendste Bekämpfung der Diphtherie schafft.

Literatur.

AASER, Über Maßregeln bei Diphtherie. Tidskrift for den norske Laegeforening 24. Jahrg., p. 752ff. Ref. Baumgartens Jahrb., 1903, S. 225.

D'ASTROS, Huit années de sérothérapie antidiphthérique à Marseille. Rev. d'hyg., t. 25, p. 531.

BJELOBSHECKI, Zur Frage der Wirksamkeitsdauer des Diphtherieheilserums. Sibirsk Wratschebnyja Wedomosti, 1904, Jahrg. 2, p. 127. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 38, S. 143.

BJERKNES, A., Über eine Diphtherieepidemie in Svelvik. (Norwegisch.) Tidsskrift for den norske Laegeforening, 24. Jahrg., No. 4, p. 185. Ref. Baumgartens Jahrb., 1903, S. 234.

BING, H. J. und V. ELLERMANN, Über Diphtheriestatistik. Therapeut. Monatshefte, 1904, Nr. 8.

BISSON, A. O., Intravenöse Seruminjektion bei Diphtherie. The Lancet, 1906, 6. Okt.

BLAKE, PERCY R., Results of 35 prophylactic injections of the antidiphtherie serum. Ibid., 1901, No. 4.

BLAKELEY, Diphtheria as a complication of measles. Boston med. and surg. Journ., 1901, 25. Juli.

BOLTON, Herzschwäche bei Diphtherie. The Lancet, 1901.

BOURGET, Über die gegenwärtige Diphtheriebehandlung. Therapeut. Monatshefte, 1906, H. 1.

BROWNLEE, J., The antitoxin treatment of diphth. in the city of Glasgow fever hospital etc. Glasgow Med. Journ., 1902, April.

Ders., Statistical studies in immunity. Natural immunity and the capacity for acquiring immunity in the acute infectious diseases. Journ. of Hyg., vol. 5, p. 514—535.

BÜSING, K. E., Beitrag zur Verbreitungsweise der Diphtherie. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 38.

Cairus, Louis, Intravenöse Seruminjektionen bei Diphtherie. The Lancet, 1902, 20. Dez.
Calendoli, Ricerche sulla vitalità di alcuni microbi patogeni nell' inchi ostro. Policlinico, 1902.
Cohn, M., Schulschluß und Morbidität an Masern, Scharlach und Diphtherie. Verhandl. der deutsch. Gesellsch. f. öffentl. Gesundheitspflege, Berlin 1904, 6. Dez.
Coldefy, G., Les accidents du serum antidiphthérique. Thèse, Paris 1903.
Comby, J., Valeur thérapeutique de la sérothérapie dans la diphthérie. Arch. d. méd. des enfants, 1903, No. 5.
Cruveilhier, Louis, De la valeur thérapeutique des infections de sérum dans la diphthérie suivant les doses et la voie de pénétration. Ann. Pasteur, 1904, No. 1.
Cuno, Fritz, Verlauf und Ursache einer Hospitaldiphtherieepidemie. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 43, S. 774.
Curtius, Bemerkungen zur Diagnose und Therapie der Diphtherie. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 63.
Dalmer, Über Diphtherie im deutschen Heere 1882—1902. Dissert. Berlin 1905.
Dawson, Rudolf, The use of antitoxin in the treatment and prevention of diphtheria. Brit. med. Journ., 1903, May 9.
Dean, George and Charles Todd, Experiments on the relation of the cow to milk-diphtheria. Journ. of Hyg., vol. 2, p. 194.
Decius, Hugo, Desinfektionsversuche mit Wasserstoffsuperoxyd usw. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1902.
Dovertie, Beiträge zur Kenntnis der Veränderungen der Sterblichkeit an Diphtherie und Scharlach. Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege, Jahrg. 20, H. 1 u. 2.
Eröss, Julius, Über die Mortalität d. Diphtherie u. d. Krupp in den größeren Städten Ungarns mit Rücksicht auf die Serumtherapie. Jahrb. f. Kinderh., 3. Folge, Bd. 10. H. 4, S. 595.
Faber, Erik, Der Einfluß der Serumbehandlung auf die Diphtheriemortalität. Ebd., Bd. 9, H. 5, S. 620 und Hosp. Tidende, 4. R., Bd. 2, p. 1173.
Feilchenfeld, Diphtheriestatistik u. Serumbehandlung. Ther. d. Gegenw., 1902, H. 5, S. 197.
Fischer, B., Bekämpfung der Diphtherie usw. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 6—7.
Fromm, Über die sanitätspolizeilichen Maßnahmen bei einer Diphtherieepidemie in Frankfurt a. M. Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1904, Nr. 3, S. 61.
Gabritschewsky, G., Zur Prophylaxe der Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, S. 45.
Geirsvold, Über das Vorkommen von Diphtheriebazillen bei gesunden Menschen. Tidsskrift for den norske Laegeforening, 1903, Jahrg. 24, p. 820.
Geissler, Beitr. zur Serumbehandlung der Diphtherie. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 17.
Gerber, Die bakteriolog. und klinische Diagnose bei den fibrinösen Entzündungen der oberen Luftwege. Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 31, S. 969.
Gerlach, Wold., Tod nach Antidiphtherieseruminjektion. Ther. Monatshefte, XVII, H. 4.
Ginder, Diphtherieserumtherapie. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 14, H. 1.
Gottstein, A., Beitr. zur Epidemiologie der Diphtherie. Ther. Monatsh., 1901, H. 12.
Graham-Smith, The measures taken to chek the diphtheria outbreak of 1901 at Colchester. Journal of Hygiene T. 2 p. 170, Ref. Hygien. Rundschau 1903 p. 464.
Hecker, Örtliche Ätzungen. Therap. Monatsh., 1904, H. 1.
Hellström, Über die Antidiphtherieserumbehandlung. Hygiea, 1900. Bd. 62, Nr. 11 und 12.
Heurotin, Lokalbehandlung der Diphtherie. Journ. de Bruxelles, 1906, Nr. 42.
Jaenicke, C., Diphtheriestatistik usw. Ther. d. Gegenwart, 1902.
Jakowlew, Epidemiologie der Diphtherie. VIII. Kongreß russisch. Ärzte Moskau. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31.
Jalzer, Die Resultate d. Diphtheriebehandlung usw. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1902, Bd. 73, S. 555.
Ibrahim, J., Schutzimpfung mit Diphtherieheilserum. Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 11.
Justi, K., Kollargolpinselung usw. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 49.
Kassowitz, Die Erfolge des Diphtherieheilserums. Ther. Monatsh., 1902, Nr. 5.
Kirstein, Fritz, Über die Dauer der Lebensfähigkeit von Krankheitserregern in der Form feinster Tröpfchen u. Stäubchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 39, S. 93.

KLEIN, E., Pathogenic microbes in milk. Journ. of Hyg., vol. 1, p. 78.
KLEIN, RICHARD, Kasuistik d. Krupperkrankung im Kindesalter. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 17.
KRIEGE, Sanitätspolizeiliche Maßnahmen gegen Verbreitung der Diphtherie. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätswesen, 1902, H. 1—4.
KÜRT, LEOPOLD, Wiener med. Woch., 1901, Nr. 44.
LEEGARD, F., Diphtheriebazillen bei gesunden Schulkindern. Tidsskrift for den norske Laegeforening, 24. Jahrg., 1903, p. 651.
LICHTWITZ, Erfolge der Diphtherieserumtherapie. Therap. Monatsh., 1903, H. 3.
MAAG, Kann eine Diphtherieepidemie durch präventive Einspritzungen von Antidiphtherieserum angehalten werden. Hospitalstid, 1906, Nr. 9. Ref. Deutsche med. Woch., 1906, S. 477.
MARFAN, Sem. méd., 1904, No. 29, p. 232.
MARFAN und PLAY, Zur Diphtheriestatistik. Soc. méd. des hôp., 8. Dez. 1905.
MARTIUS, Über die Erfahrungen aus der jetzigen Diphtherieepidemie. Rostocker Ärzteverein, 10. Febr. 1906.
MOELLER, A., Übertragung von Infektionskrankheiten bei der Abendmahlfeier und Vorschlag zu einer Modifikation der Feier. Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 14.
MÜLLER, ERICH, Statistik d. Diphtheriemortalität in Deutschland. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 3. Folge, Bd. 5, H. 4, S. 389.
Ders., Untersuchungen über das Vorkommen von Diphtheriebazillen in der Mundhöhle von nichtdiphtherischen Kindern innerh. eines großen Krankensaales. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 43, S. 56.
MUNCH, La diphthérie à Boston et à Philadelphia. Sem. méd., Ann. 23, No. 4, p. 33.
Ders., La diphthérie à Chicago. Ibid., No. 15, p. 203.
NEISSER, M., Enquete des ärztl. Ver. zu Frankfurt a. M. über eine Diphtherieepid. April-Mai 1903. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 11.
NEUMANN, H., Schutzimpfung bei Diphtherie. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 36.
NEUMANN (Potsdam), Diphtherie in meiner Praxis 1898—1903. Ther. Monatsh., 1906, Nr. 5.
OBERWINTER, Über die nach Injektion von Diphtherieheilserum auftretenden Exantheme usw. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 51.
PATON, MONTGOMERY, The use of antidiphtheric serum in the Treatment of Sepsis. Therap. Gazette, vol. 26, No. 2.
PICKEMA, R., Resultaten der therapeutische en preventieve aanswending van het te Utrecht bereide antidiphtherisch Serums. Dissert. Utrecht 1900. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31.
PRÖLLS, F., Das Verhalten einer Diphtherieepidemie in einem Genossenschaftsmolkereibezirke. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1902.
PUGH, GORDON, Postscarlatinal diphtheria. Journ. of Hyg., t. 2, p. 286.
PULAWSKI, W., Statistk der Diphtherieserumtherapie. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 28.
RAHN, Diphtherieserumtherapie u. ihre Statistik. Therap. Monatsh., 1906, Nr. 2.
RAUTENBERG, Bericht über die Diphtherieepidemie in Königsberg i. Pr. im Jahre 1902. Ver. f. wiss. Heilk., 22. Dez. 1902.
RIŠEL, Verhalten der Diphtheriesterblichkeit in Halle a. S. unter dem Einfl. der Wohnungsdesinfektion und der Heilserumbehandl. (Vortrag). Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 511.
ROEPKE, O. und E. HUSS, Übertragung von Krankheitserregern durch den Abendmahlskelch usw. Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 3 u. 4.
ROSENSTOCK, Die Immunisierung gegen Diphtherie. Die Heilkunde, H. 9, p. 387.
RUBENS, Diagnose der Diphtherie. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 48.
RÜTHER, Erfolge mit Diphtherieheilserum chir. Klinik Gießen. Dissert. Gießen.
SALMON, TH. W., The relation of mild types of diphtheria to the public health. Med. News, 1903, Novemb. 21.
Ders., The release of quarantine in Diphtheria. Albany Med. Annals, Dez. 1903.
Sanitätswesen des Preußischen Staates. Berlin, Verl. Schoetz.
SCHEIBER, H., Beitrag zur Prophylaxis der Diphtheritis. Wiener klin. Woch., 1905, Nr. 44.
SCHELLER, R., Beitr. zur Diagnose u. Epidemiologie der Diphtherie. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, S. 1.
SCHELLER, R. und P. STENGER, Ein Beitrag zur Pathogenese der Diphtherie. Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 42.
SCHÖN-LADNIEWSKI, SIMON, Beitr. zur Serumbehandlung der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk., 3. Folge, Bd. 10, H. 2.
SCHRANK, JOSEF, Das Diphtherieheilserum. Zeitschr. d. allg. österr. Apoth.-Ver., 1901.

Siegert, Die Diphtherie in den Wiener Kinderspitälern 1886—1900. Jahrb. f. Kinderheilk., 1902, 3. Januar.

Silberstein, Leo, Beitr. zur Heilserumbehandlung der Diphtherie. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 25.

Sinding-Larsen, Sollen wir mit der prophyl. Isolation der Bazillenträger bei Diphtherieepidemien fortfahren? Norsk Magazin for Laegevidenk., Jahrg. 64, p. 1324.

Sittler, Übertragung von Diphtherie durch dritte Personen. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 18.

Ders., Dauer der Immunität nach Injektion von Diphtherieheilserum. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 14, H. 3.

Taillens, Betrachtungen über die Serumbehandlung der Diphtherie. Schweizer Ärztetag, Lausanne 12.—14. Juni 1903. Ref. Deutsche med. Woch., 1903, V, S. 214.

Trumpp, Progrediente Diphtherie bei rechtzeitiger Serumbehandlung. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 3.

Schmidt-Monnard, Bemerkungen zu vorstehendem Vortrag (Trumpp). Ebd.

Ustvedt, Yngvar, Die Diphtherieprophylaxe u. die Bedeutung der gesunden Bazillenträger für die Verbreitung der Krankheit. Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 54, H. 2.

Vaillard, Emploi des vapeurs d'ammoniaque pour la désinfection des locaux. Arch. de méd. et de pharm. militair., 1901, t. 38.

Valagussa, Sul valore antitossico e cúrativo di alcuni sieri antidifteriei. Riv. di Clin. Pediatr., 1903, No. 11.

Vogelsberger, Über die Anwendung eines neuen Serums bei Diphtherie. Inaug.-Diss. Berlin 1905.

Weichardt, Wolfg., Die Verbreitung der Diphtherie durch leblose Objekte. Inaug.-Diss. Breslau 1900.

Weill, Benj., Die Diphtherie im Spital des enfants malades im Jahre 1901—1902. Soc. méd., 1903, 12. Juni.

Wenner, O., Diphtherie auf der chirurg. Abteilung d. Kantonspitals St. Gallen von 1881—1905. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 94, H. 1—3.

Wesener, F., Die Resultate der prophylakt. Impfung mit Diphtherieheilserum im städt. Mariahilf Krankenhause zu Aachen. Münch. med. Woch., 1905, Nr. 12.

Wettstein, Resultate der Diphtheriebehandlung usw. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1902, Bd. 10.

White, An apparent case of diphtherial infection from well-persons carrying diphtheria bacilli. Boston med. and surg. Journal 29. August 1901.

Wieland, Das Diphtherieheilserum, seine Wirkungsweise und Leistungsgrenzen bei operativen Larynxstenosen. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 7, H. 5, S. 527.

Winkelmann, Das Diphtherieheilserum in der allgemeinen Praxis. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50.

Woinow, B. N., Diphtherie u. Diphtheriebazillen bei Scharlach. (Russisch.) Petersburger med. Gesellsch., Sitzung 22. April 1903. Ref. Baumgartens Jahrb., 1903, S. 230.

Zörkendörfer, Über die Statistik der Heilserumbehandlung bei Diphtherie. Naturforscher-Vers. Karlsbad 1903.

Zucker, K., Diphtherie im letzten Dezennium u. ihre Sterblichkeitsverhältnisse. Wiener klin. Woch., 1905, Nr. 44.

Ders., Über den Effekt d. Diphtherieheilserums bei wiederholter Erkrankung und Injektion. Ebd.

Zucker (Graz), Lokale Behandlung d. Diphtherie mit Pyozyanase. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 44, H. 1—3.

Zuppinger, K. A., Wert d. Schutzimpfungen bei Diphtherie. Wiener klin. Woch., 1904, S. 31.

IV.

Gelbfieber.

Von

Physikus **Dr. M. Otto,**

Arzt am Seemannskrankenhaus und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.

Mit Tafel I—II und 17 Figuren im Text.

I. Historisches und geographische Verbreitung.

Über die Zeit des ersten Auftretens des Gelbfiebers ist, wie alle Untersucher, so Hirsch[1], Sodré und Couto[2], Sternberg[3], übereinstimmend angeben, nichts Sicheres festgestellt. Es ist aber erwiesen, daß die Krankheit erst nach der Entdeckung Amerikas in Europa bekannt wurde. Ob alle aus jenen Zeiten berichteten Epidemien, denen die europäischen Eroberer seit Columbus Ankunft zum Opfer fielen, auch wirklich auf Gelbfieber zurückzuführen sind, wird wohl stets in Dunkel gehüllt bleiben, einerseits wegen der Mangelhaftigkeit der meist von Laien stammenden Berichte, andererseits wegen der sicher vorgekommenen Verwechslungen mit bösartigen Malariafiebern. Hirsch[1] vertritt in seinem klassischen Werke die Anschauung, daß die frühesten der Kritik standhaltenden Nachrichten aus der Mitte des 17. Jahrhunderts von den Antillen stammen. Von hier und den Küsten des mexikanischen Golfes aus scheint die Seuche sich mit dem zunehmenden Verkehr weiter verbreitet und eine immer größere Ausdehnung angenommen zu haben, indem sie in den befallenen Gebieten bald vorübergehend, bald dauernd einen Stützpunkt fand. Es kam zunächst zu Epidemien, welche teils völlig erloschen, teils jedoch nach kürzerem oder längerem Bestehen im Lande der Einschleppung festen Fuß faßten und zur Entstehung eines permanenten Infektionsherdes führten, wo das Fortbestehen des Infektionsstoffes durch sporadische Fälle sich dokumentiert und epidemisches Auftreten, ohne daß es einer Einschleppung von außerhalb bedarf, unter gewissen Bedingungen zustande kommt. Diese endemischen Herde bilden die unerschöpfliche Infektionsquelle der »gelben Pest«, wo das Krankheitsgift beständig erhalten bleibt.

Die Ostküste des tropischen Amerikas ist als der Ausgangspunkt für fast alle weiteren Übertragungen anzusehen. Von dort ist Gelbfieber zuerst auch nach Afrika gelangt — nicht umgekehrt, wie von Pym[4] angenommen und erst jüngst wieder von Goeldi[5] behauptet wird, wenn auch später von einem Erdteil zum anderen Übertragungen sicher

vorgekommen sind. Gegen eine Verschleppung der Seuche von Afrika nach Amerika durch die Sklaventransporte muß geltend gemacht werden, daß trotz viel älterer lebhafter Handelsbeziehungen mit dem dunklen Weltteil erst 1778 die erste Nachricht über eine Gelbfieberepidemie (St. Louis-Senegal) nach Europa gelangte.

In Europa erschien die Seuche zum ersten Male Anfang des 18. Jahrhunderts in Spanien. Dieses Land, wie Portugal und Italien, hatten bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts unter größeren Epidemien zu leiden, von denen nur die bedeutendsten Malaga 1741, Livorno 1804, Lissabon 1857 Erwähnung finden sollen. Dagegen haben vielfache Einschleppungen in Nordeuropa (33 nach Reincke[6] bis 1875) nur dreimal (1802 Brest, 1861 Saint-Nazaire, 1865 Swansea) zahlreichere Erkrankungen nach sich gezogen. Besonderes Interesse verdient die kleine von Mélier[7] so vortrefflich studierte Epidemie des Zuckerschiffes Anne-Marie in Saint-Nazaire. Die letzten auf europäischem Boden zum Ausbruch gekommenen Fälle sind nach Eager[8] in Triest 1894 beobachtet worden. Die Erkrankungen waren auf einem von Brasilien kommenden Schiff erworben.

Was speziell Deutschland angeht, so ist bisher nie ein einschlägiger Fall zur Beobachtung gelangt. Das ganze vom Verfasser zusammengebrachte Material beschränkt sich auf vier abgelaufene Fälle. Über zwei derselben, welche Leudesdorf[9] aus dem alten Seemannskrankenhaus in Hamburg (1863) erwähnt, fehlen alle näheren Angaben. Von den anderen beiden, im Krankenbuche des Quarantänelazarettes Cuxhaven aus den Jahren 1891—1893 verzeichneten, erwies sich der eine bei der Autopsie als Lungengangrän mit Empyem und Icterus, der andere war angeblich Rekonvaleszent nach Gelbfieber, bot kein Symptom der Krankheit mehr und erholte sich völlig innerhalb weniger Tage.

Die größte Ausdehnung hat das Gelbfieber auf dem amerikanischen Kontinent angenommen. In Südamerika setzte es sich längs der Küste von Venezuela, Guyana und Brasilien fest, in letzterem Lande wütete es nach Sodré und Couto[2] schon 1686—1696, eine Ansicht, der auch Matthaei[10] beitritt, während Hirsch[1] erst in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts eine allgemeine Verbreitung auf dem südamerikanischen Festland anerkennt. Jedenfalls erfolgte 1849 eine neue Einschleppung aus New Orleans nach Bahia, von welchem Platze aus die Seuche dann längs der Küste nach Norden und Süden ihren Weg nahm. Sie setzte ihren Zug auch die Flußmündungen aufwärts fort, erschien im Amazonengebiet, in Paraguay und gelangte bis Buenos Aires und um das Kap Horn bis an die Westküste, wo sie in Chile und Peru beobachtet wurde. Nach Kolumbien und Ecuador ist sie von Norden aus gelangt. In Guayaquil trat sie erst neuerdings wieder heftiger auf und wütet dort noch jetzt. Im allgemeinen hat sie aber bisher an der Westküste Amerikas niemals jene Verbreitung erlangt wie auf der Ostküste. Seit seinem Erscheinen in Rio de Janeiro 1850 hat das Gelbfieber den neuesten Veröffentlichungen von Carvalho[11] zufolge, mit Ausnahme der Jahre 1865—1867 diese Stadt nicht wieder verlassen und dort 1873, 1876, 1891, 1892, 1894 die größten Verheerungen angerichtet. In diesem letzten Jahre starben daran fast 5000 Menschen. Seit Anfang der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts drang die Krankheit auch ins Innere der brasilianischen Provinz S. Paulo vor und verursachte dort die großen Katastrophen von Campinas, Vassouras, Jabotikabal, Arraraquara, San Carlos del Pinhal u. a.

Noch fürchterlichere Verluste hat das Gelbfieber den Vereinigten Staaten von Nordamerika gebracht. Bis nach Quebec in Kanada hat es an der Ostküste wohl keinen Hafenplatz verschont und seinen Weg auch den Mississippi und Missouri hinauf genommen, indem es alle umliegenden Staaten verseuchte. Nach CARROLL[12] fanden seit dem ersten Auftreten in Boston (1693) in 90 verschiedenen Jahren Epidemien statt. Am härtesten war New Orleans, das zuletzt 1905 zu leiden hatte, betroffen. Wenn man die Zahl der Opfer in den Vereinigten Staaten mit 100000 seit Erscheinen der Krankheit annimmt, so ist dies nach MARCHOUX und SIMOND[13] eher noch zu niedrig gegriffen. An der weniger heimgesuchten Westküste scheint das Gelbfieber nicht über San Franzisko hinausgekommen zu sein.

In Westafrika und auf den zugehörigen Inselgruppen finden wir das Gelbfieber vom Senegalgebiet bis hinunter nach S. Paul de Loanda. Auch den Inseln Ascension und St. Helena hat es seinen Besuch abgestattet. Wir sind aber über seine Verbreitung, infolge des kulturellen Zustandes, weit weniger orientiert als in Amerika. Soviel steht fest, daß sich die Krankheit im Senegalgebiet ziemlich weit in das Hinterland erstreckt, wo PRIMET[14] sie bis Bakel, Medina, Bafoulabé, Kayes und weiter antraf. Das Senegalgebiet ist es auch, wo noch bis in die neueste Zeit die verheerendsten Epidemien stattfanden. Es sei nur an die große Epidemie von 1900 erinnert. Auch die Elfenbeinküste wurde noch 1903 schwer heimgesucht; nach den Verf. von der französischen Regierung in Bingerville (bei Grand Bassam) gütigst zur Verfügung gestellten Originalakten trat die Krankheit in Grand Bassam 1899, 1900, 1902, 1903, 1904 auf, was zu umfangreichen Assanierungen und der mit enormen Kosten verbundenen Anlage des mehrere Kilometer landeinwärts gelegenen Beamtensitzes »Bingerville« führte — freilich in einer Zeit, als man die näheren Bedingungen der Übertragung noch nicht kannte*). Auch unsere deutschen Kolonien sind nicht verschont geblieben. Zwar hat für Kamerun nach F. PLEHN[15] das Gelbfieber bislang keine praktische Bedeutung gezeigt, Togo hat aber (vermutlich zuerst 1896 seit der deutschen Besitzergreifung) nach WICKE[16] eine Gelbfieberepidemie in Sebbe (Bezirk Aneeho) gehabt und 1905 hat KÜLZ[17] aus Aneeho, 1906 KRUEGER[18] aus Badja Gelbfieberfälle gemeldet, deren Identität mit der brasilianischen Krankheit Verfasser bestätigen konnte. In den gleichen Jahren ist die Krankheit auch in Dahomey (Cotonou, Grand Popo, Agoué, Wydah) aufgetreten und hat auch 1907 bereits vereinzelte Opfer in Togo wie Dahomey gefordert.

Wir sehen, daß das Gesamtgebiet (siehe umstehende Karte), in dem Gelbfieber überhaupt beobachtet worden ist, lediglich gewisse Teile Amerikas, Afrikas und Europas umfaßt. Die Nachrichten über Gelbfieber in Asien und Australien sind schon nach HIRSCH[19] alle unverbürgt und leiten sich aus einer Verwechslung mit anderen Krankheiten, insbesondere Malaria und biliösem Typhoid her, die Verhältnisse haben auch bis in die jüngste Zeit keine Änderung erfahren. Die auffallende Tatsache des Freibleibens der genannten Erdteile erklärt sich wohl aus den ungünstigen Verkehrsbedingungen mit den Heimstätten der Seuche und aus dem Umstande, daß eben nicht alle Faktoren, deren es zur Weiterverbreitung der Krankheit bedarf, zusammengetroffen sind. Die Gefahr einer Verschleppung wird jedenfalls nach Vollendung des Panamakanals und der

*) In Bingerville fand Verf. reichlich Stegomyia calopus.

dadurch abgekürzten Reisewege, wie auch MANSON[20], LEIGH[21], GRAY[22] und DESFOSSES[23] betonen, eine viel größere werden, wobei noch besonders ins Gewicht fällt, daß bis in die jüngste Zeit hinein auf dem Isthmus selbst Gelbfieberfälle aufgetreten sind.

Als äußerste Grenzpunkte, an denen noch Gelbfieber festgestellt ist, ergeben sich für die westliche Halbkugel im Norden Quebec (48° n. B.), im Westen San Franzisko (122° w. L.), im Süden Buenos Aires (35° s. B.). Für die östliche Hemisphäre werden folgende Grenzen angegeben: im



Fig. 1. Verbreitungsgebiet des Gelbfiebers nach Literaturangaben zusammengestellt. R. O. NEUMANN fec.

Norden Swansea (51° n. B.), im Osten Triest (24° ö. L.), im Süden S. Paul de Loanda (9° s. B.). In diesem weiten Gebiete ist die Empfänglichkeit für das Gelbfieber aber durchaus keine gleiche, es müssen die Grenzen für diejenigen Orte, in denen Gelbfieber einerseits endemisch ist und in die es anderseits leicht eingeschleppt werden kann, ferner wo dasselbe, einmal eingeschleppt, Neigung zur Niederlassung gezeigt hat, enger gezogen werden, so daß man nach BÉRANGER-FÉRAUD[24] zur Aufstellung einer »gewöhnlich verseuchungsfähigen Zone« gelangt. Diese erstreckt sich in Amerika vom 33° n. B. (Charleston) bis

zum 24° s. B. (Santos), in Afrika vom 16° n. B. (Senegalmündung) bis zum 9° s. B. (S. Paul de Loanda).

Nur in diesem engeren Gebiet finden sich die endemischen Herde. Ihre Ausdehnung und Lage ist mit Genauigkeit nicht zu bestimmen und sicher auch gewissen Schwankungen, abhängig von den jeweils obwaltenden äußeren Verhältnissen, unterworfen. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß für Amerika fast die ganze Ostküste von Mexiko bis nach Santos als verseucht in Betracht kommt, während die Westküste weniger betroffen erscheint: als wichtigste Punkte seien für erstere Kuba, Veracruz, Colon, Para, Rio de Janeiro genannt, für letztere Guayaquil, in welcher Stadt die Krankheit gerade in den letzten Jahren — wie die Public Health Reports berichten — fortgesetzt Opfer fordert. In Afrika bestehen ganz sicher endemische Herde in einem Gebiet, das sich vom Senegal bis zur Goldküste und von den Küstenplätzen bis hoch hinauf in den Sudan (Oberlauf des Senegal und Niger) erstreckt. Es muß einstweilen dahingestellt bleiben, wie weit die östliche Grenze reicht, und ob Togo und Dahomey noch mitbetroffen sind, man soll aber die Ausdehnung nicht unterschätzen. Erkundigungen des Verf. beim Chef de Santé in Porto Novo (Dahomey) ergaben, daß seit der französischen Okkupation 1890—1905 nie ein Fall zur Beobachtung kam. Von der Goldküste haben sicher verbürgte Fälle Elliot[25] und Browne[26] beschrieben.

Wir erkennen aus der geographischen Verbreitung, daß das Gelbfieber in erster Linie eine Tropenkrankheit ist. Die endemischen Herde sind allein in der Tropenzone lokalisiert. Nur ausnahmsweise hat die Seuche die Wendekreise nach Norden und Süden überschritten und ist auch dann nie über einen gewissen Breitengrad hinaus gekommen. Dies weist auf Temperatureinflüsse hin und die Erfahrungen der Epidemiologie haben bestätigt, daß die Krankheit, wie keine andere der großen Volksseuchen, vom Stande der Temperatur abhängig ist. Niemals ist Gelbfieber, wie schon Hirsch[1] hervorgehoben hat und heute noch zu Recht besteht, bei einer mittleren Temperatur unter 20° Celsius in weiterer Verbreitung aufgetreten. Eine derartig hohe Mitteltemperatur ist aber nur innerhalb der genannten Breitengrade anzutreffen. Das zwischen ihnen gelegene Gebiet deckt sich fast vollkommen mit dem des Vorkommens der Stegomyia calopus*) (vgl. S. 22), welche nach Theobald[27] den 43° nach Norden und Süden nicht überschreitet. Wenn gewisse Länder innerhalb desselben z. B. Asien, Australien, Ostafrika bislang vom Gelbfieber völlig verschont geblieben sind, so ist dies lediglich dem Umstande zu verdanken, daß nicht alle Bedingungen, deren es zum Entstehen einer Epidemie bedarf, erfüllt gewesen sind.

II. Übertragung des Gelbfiebers.

Der Charakter des Gelbfiebers als Infektionskrankheit ist durch eine jahrhundertelange Erfahrung festgestellt und von keiner ernstzunehmenden Seite bezweifelt worden. Es sei nebenbei erwähnt, daß in neuerer Zeit nur Below[28] noch das Gelbfieber als einen »überstürzten Akklimati-

---

*) Dieser Name ist der Stegomyia fasciata auf Blanchards Vorschlag jüngst von der Internationalen Kommission für zoologische Nomenklatur beigelegt worden. (Publ. Health Reports, 1907, No. 14, p. 381.)

sationsprozeß« ansah, wobei er die Krankheit gleichzeitig mit Schwarzwasserfieber zusammenwarf und daß GOELDI[5] jüngst sich für Annahme eines organischen Toxins ausgesprochen hat, »welches in erster Instanz normaler Weise in den Speicheldrüsen der Stegomyia fasciata seinen Sitz und Ausgangspunkt besitzt und durch den Stich dem Menschen eingeimpft wird«. Dagegen gingen die Meinungen, ob Gelbfieber »kontagiös« sei und in welcher Weise die Übertragung zustande komme, weit auseinander. Während die einen eine Kontagiosität nicht anerkennen wollten und ihre Überzeugung wie z. B. CHERVIN[29] durch experimentelle Versuche (Einnehmen und Einreiben schwarzer erbrochener Massen) zu stützen suchten, behaupteten die anderen, daß die Ansteckung von Person zu Person erfolge, endlich wurde die Ansicht geäußert, daß in der großen Mehrzahl der Fälle die Erkrankung durch Besuch eines verseuchten Ortes oder Berührung verseuchter Gegenstände erworben würde, unter besonderen Bedingungen aber, die noch zum großen Teil unbekannt seien, »der kontagiöse Charakter der Krankheit deutlich zutage trete und rasch eine Übertragung von Person zu Person stattfände« (SODRÉ und COUTO[2] p. 54).

Auch über die Wege, auf denen der Infektionsstoff seine Weiterverbreitung findet, und die Art, wie er in den Körper gelangt, konnte keine Einigkeit erzielt werden. Allseitig aber wurde zugegeben, daß er besonders am Schiff hafte und von diesem durch Kranke oder infizierte Gegenstände verschleppt würde, daß er überall lokale, sich allmählich, aber nie explosionsartig vergrößernde Herde bilde und auf dem Wege des persönlichen oder sachlichen Verkehrs immer weiter gelange. Nur für kürzere Strecken wurde eine Verbreitung durch den Wind zugelassen, wie sie namentlich Beobachtungen bei Schiffen, die nebeneinandergelegen aber keinerlei Verkehr miteinander gehabt hatten, als einzige Infektionsmöglichkeit erscheinen ließen (z. B. NICOLINO 1821[30]). Im einzelnen blieb unentschieden, ob die Keime durch den Verdauungstraktus oder die Luftwege aufgenommen würden; wenn auch von kompetenten Beobachtern wie SODRÉ u. COUTO[2], STERNBERG[31] das Trinkwasser aus der Reihe der Faktoren ausgeschaltet wurde, und COCHRAN[32] ausdrücklich erklärte, daß ihm kein Fall von Infektion durch Nahrungsmittel bekannt sei, so hielten doch SANARELLI[33] und STRAIN[34] an derselben fest, wobei STRAIN sich dahin aussprach, daß die Erreger durch Fliegen, welche auf Dejektionen oder Erbrochenem von Kranken gesessen hätten, auf Speisen usw. gelangten. Die Annahme einer Infektion durch Einatmung verfochten insbesondere SODRÉ u. COUTO[2], welche als Beweis den Umstand heranzogen, daß die Fremden in Rio de Janeiro vom Gelbfieber befallen würden, wenn sie die Nacht in den infizierten Wohnungen der Stadt verbrächten, daß aber eine Erkrankung bei den nachmittags sich nach dem gelbfieberfreien Petropolis zurückziehenden, trotz Nichtbeachtung aller Vorsichtsmaßregeln am Tage selbst zur Epidemiezeit, nie vorkäme. Endlich ist auch von den gleichen Autoren auf die Infektionsmöglichkeit durch Verletzung bei der Ausführung von Sektionen aufmerksam gemacht worden.

Gegenüber diesen Anschauungen finden sich schon in der älteren Literatur Hinweise, die auf Grund epidemiologischer Beobachtungen den Moskitos bei der Verbreitung des Gelbfiebers eine wichtige Rolle zuzuschreiben scheinen. So z. B. berichtet ROCHE[35], daß bei einer der grausamsten Epidemien in Philadelphia 1797 die Moskitos so unerträglich waren, wie die grassierende Seuche. Weder vor noch nach der Epi-

demie war eine solche Unzahl der lästigen Insekten vorhanden. Während der großen Epidemie in Natchez und in Clinton fanden sich Moskitos immer in außerordentlich großer Zahl. In Plack River und Conkordia gab es von Anfang des Frühlings bis zum Sommer stets eine große Menge von Hausfliegen, aber die Moskitos waren zu Epidemiezeiten bemerkbarer als gewöhnlich. Hammond[36], der diese Beobachtung bestätigt, zitiert den bemerkenswerten Fall von Summerville (Georgia) 1854. Diese, trotz ihrer nahen Lage an Augusta, wo Gelbfieber seit 1839 existierte, stets verschont gebliebene Stadt wurde Schauplatz einer ausgebreiteten Epidemie, welche auf massenhaftes Erscheinen von Moskitos zurückzuführen war. Die Vermehrung der Insekten war offenbar durch zahlreiche neu angelegte Zisternen bewirkt worden. Auch Nott[37] sprach sich in dem Sinne aus, daß die Verbreitung des Gelbfiebers durch Insekten erfolge. Endlich herrschte nach Havelburg[38] in Rio de Janeiro schon seit unbestimmbarer Zeit der Volksglaube, daß das Gelbfieber an die Anwesenheit von Moskitos gebunden sei, ohne daß jedoch mehr als vage Vorstellungen dieser Idee zugrunde lagen.

Das Verdienst, zuerst Moskitos als Überträger des Gelbfiebers erkannt zu haben, gebührt unbestreitbar Carlos Finlay[39].

Finlay kam Anfang der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts auf Grund einer ganzen Reihe von Beobachtungen zu der Überzeugung, daß die durch die tropische Temperatur bedingte Ausbreitung der Moskitos mit der Verbreitung der Krankheit korrespondiere. Von ihm rühren die ersten experimentellen Versuche her, das Gelbfieber durch Moskitos und zwar die von ihm schon richtig herausgefundene Stegomyia calopus zu übertragen und ein Verfahren zur Immunisierung gegen die Krankheit auszuarbeiten, indem er Nichtimmune von Stegomyien, welche er zuvor an Gelbfieberkranken hatte saugen lassen, stechen ließ. Seine damals höchst auffälligen Befunde, mit denen er seiner Zeit weit vorausgeeilt war, wurden jedoch mit großer Skepsis aufgenommen (z. B. von Corre[40] und Sternberg[41]) und konnten aus verschiedenen Gründen z. B. schon deshalb keine Beweiskraft beanspruchen, weil sie in einer durchseuchten Gegend angestellt wurden, wo eine anderweitige Infektion als durch die Insektenstiche nicht ausgeschlossen war. Außerdem waren die Mücken, wie wir jetzt wissen, zu früh — nämlich 2—5 Tage, nachdem sie an Kranken gesogen hatten — den Versuchspersonen angesetzt worden Finlays Theorie geriet in Vergessenheit und wurde dieser erst wieder entrissen, als der in neuerer Zeit entdeckte Modus der Übertragung gewisser Krankheiten, insbesondere der Filariosis und der Malaria durch stechende Insekten auf diesen Weg abermals hinleitete.

Die eigentliche Veranlassung zur Wiederaufnahme der Studien bezüglich der Gelbfieberätiologie und Verbreitung bildete die Besitzergreifung Cubas durch die Vereinigten Staaten von Nordamerika. In der richtigen Erkenntnis, daß die wichtigste Aufgabe die Assanierung dieses endemischen Hauptgelbfieberherdes sein müsse, wurden umfangreiche hygienische Verbesserungen in Havanna vorgenommen, ohne daß sie jedoch zur Verminderung der Gelbfiebersterblichkeit führten. Ja es zeigte sich nach Gorgas[42] die unerklärliche Erscheinung, daß nach zweijähriger sorgfältiger Reinigung, Desinfektion und Isolierung der Kranken kein sichtbarer Erfolg erzielt war*) und die Seuche gerade

*) In gleichem Sinne sprach sich bezüglich der Erfolglosigkeit solcher Maßnahmen M. de Piza aus. (Conférence sanit. internat. de Paris, 1903, Procès verbal de la huitième séance, 13. XI., 1903, p. 13.)

in den saubersten Stadtteilen am heftigsten weiter wütete. Die Hoffnung, auf dem eingeschlagenen Wege die Ausrottung der Krankheit zu erreichen, mußte aufgegeben werden. Auch in Rio de Janeiro hatte

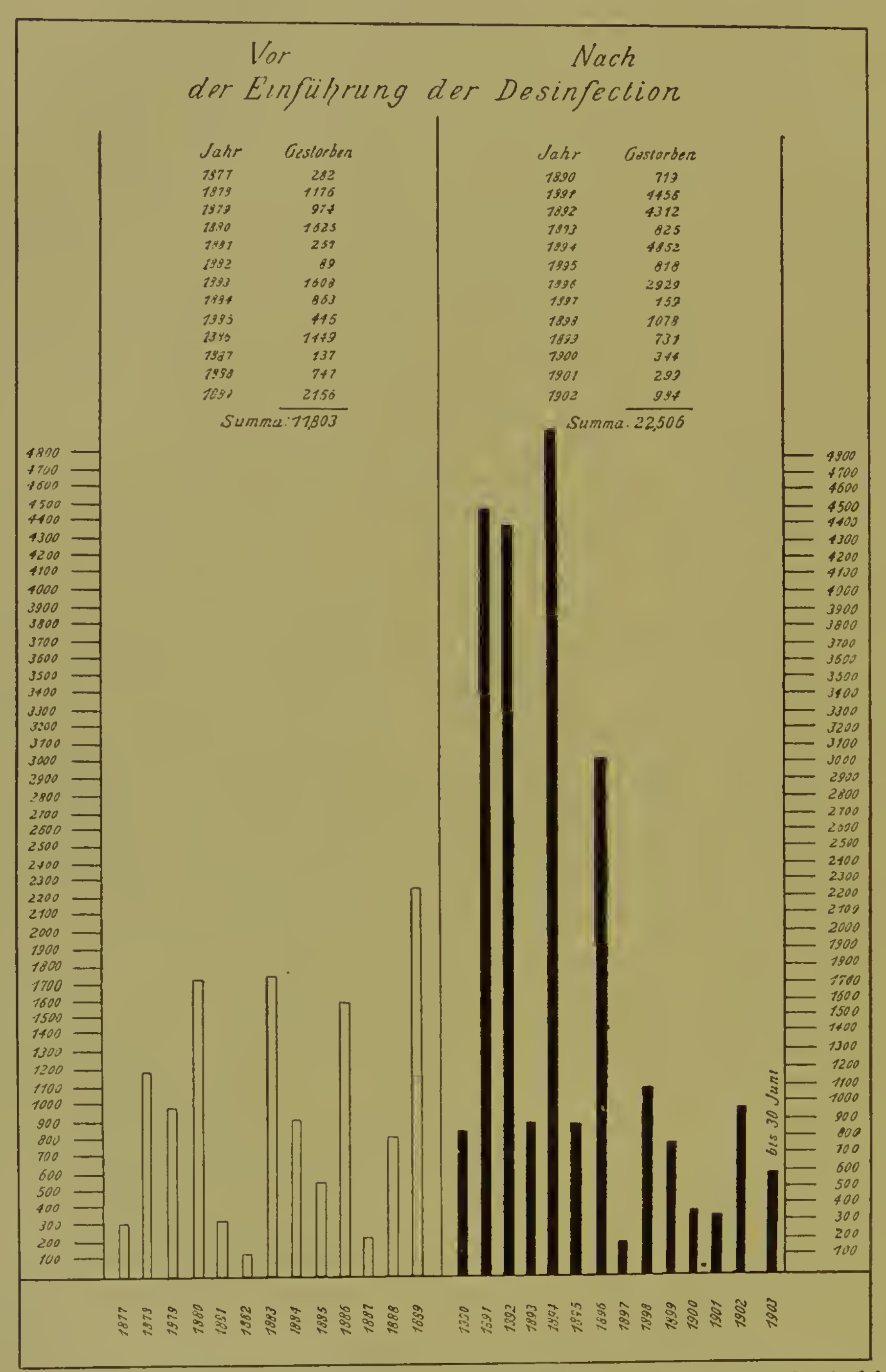


Fig. 2. Sterblichkeit an Gelbfieber in Rio de Janeiro. Wert der Desinfektion. R. O. Neumann fec. Nach einer Karte von Dr. B. Carvalho.

man ganz ähnliche Erfahrungen gemacht. In der vorstehenden Tabelle sind die Todesfälle vor Einführung der allgemeinen Desinfektion (im Jahre 1890) und nach derselben zusammengestellt und zwar von 1877 bis 1889 und von 1890 bis 1903. Ein Blick überzeugt, daß die Einführung der Desinfektion absolut nichts genützt hat. Die großen Epidemien traten trotz derselben auf.

Eine Kommission amerikanischer Militärärzte — REED, CARROLL, AGRAMONTE und LAZEAR[43] — wurde daher mit der Aufgabe betraut, erneute Studien über das Gelbfieber anzustellen. Sie beschäftigte sich zunächst mit einer Nachprüfung der SANARELLIschen Angaben, von denen weiter unten noch die Rede sein soll (Kapitel Erreger). Die Forscher konnten jedoch weder bei 18 Kranken, die an Gelbfieber litten, noch bei elf daran Gestorbenen den Bacillus icteroides finden und schlossen daraus, daß dieser Bazillus mit dem Gelbfieber nichts zu tun habe und bei positivem Befunde nur als Sekundärinfektion gedeutet werden dürfe.

Nunmehr wurde der Frage nach einem Zwischenwirt näher getreten. Bestimmend hierfür waren neben den jüngsten Errungenschaften der Malariaforschung, der Ähnlichkeit zwischen dem zeitlichen Auftreten und der Verbreitung von Malaria und Gelbfieber, der Nichtübertragbarkeit der Malaria durch Contakt, neuere Angaben von CARTER[44], welche die alte Erfahrung bestätigten, daß stets ein bestimmter zeitlicher Zwischenraum (von mindestens 2—3 Wochen) zwischen dem Verweilen eines Gelbfieberkranken in einem Hause und weiteren Erkrankungen in diesem Hause, welches durch die Ankunft des Kranken infiziert worden war, liegt*). Personen, welche sich in derartigen Häusern aufgehalten hatten, wurden nach Ablauf von 1—7 Tagen vom Gelbfieber befallen. Damit war eine auffallende Übereinstimmung mit dem Modus der Malariaverbreitung gegeben, der Kranke erwies sich nicht direkt als gefährlich, wohl aber indirekt, indem er seine Umgebung infizierte; der von ihm ausgehende Ansteckungsstoff schien erst noch irgendeine Umwandlung oder Entwicklung außerhalb des menschlichen Körpers durchmachen zu müssen, ehe er wirksam wurde, ähnlich dem Parasiten der Malaria. Man kam daher auf die FINLAYsche Behauptung von der Übertragung der Krankheit durch Moskitos zurück.

Im Laufe des Monats August 1900 stellte die Kommission zunächst neun erfolglose Versuche an. Die zur Verwendung gelangte Mückenart war hauptsächlich Stegomyia calopus. Die Mücken hatte man zwischen 2 und 13 Tagen, nachdem sie von Gelbfieberkranken Blut gesogen hatten, stechen lassen, die Blutspender waren teils sehr leicht, teils sehr schwer (einer darunter tödlich) erkrankt gewesen. Die Mücken waren vom 1—7. Krankheitstage den Kranken angesetzt worden. Diejenigen Mücken, welche länger als 6 Tage nach dem Saugen an Kranken verwandt worden waren, hatten sehr leichte Fälle am 5. Krankheitstage gestochen.

Der zehnte und elfte Versuch waren positiv. Am 31. August erkrankte CARROLL[12], später eine weitere Person. Ersterer machte einen schweren, letztere einen mittelschweren Anfall durch. Die infizierende Mücke hatte das Blut 12 Tage zuvor von einem Kranken am 2. Tage eines schweren Gelbfieberanfalles gesogen, bei beiden Versuchen war das gleiche Insekt zur Verwendung gekommen, beim zweiten zusammen mit noch drei anderen Mücken. Die Inkubation hatte bei CARROLL 4, bei der anderen Versuchsperson 5 Tage betragen.

Am 13. September wurde ein weiteres Mitglied der Kommission — LAZEAR — von einer frei umherfliegenden Mücke gestochen, während er in einem der Gelbfieberhospitäler einem Kranken Mücken ansetzte. LAZEAR ließ das Insekt seine Stechlust voll befriedigen. 5 Tage

*) CARTER hat diese Zeit sehr passend »äußere Inkubation« genannt. (A Note on the spread of yellow fever in houses. Extrinsic Incubation. Med. Rec. 15. VI. 1901.)

später erkrankte er an Gelbfieber, welches einen tödlichen Ausgang nahm!

Eine kritische Analyse der Versuche ließ erkennen, daß Stegomyia calopus die Erkrankung bewirkt und daß diese Stegomyia das infektiöse Blut wenigstens 12 Tage, bevor sie die Erkrankung durch ihren Stich herbeiführte, von einem Kranken am 2. Krankheitstage gesogen hatte. In den negativen Versuchen hatten die Mücken entweder Kranke vom 5. Krankheitstage ab gestochen oder der Zeitraum zwischen Infektion der Mücke am Kranken und Übertragungsversuch auf den Gesunden war unter 12 Tagen gewesen.

Das Ergebnis dieser Versuche führte zu der Annahme, daß Stegomyia calopus Gelbfieber durch ihren Stich überträgt, daß sie, um infektionsfähig zu werden, Blut von einem in den ersten Tagen der Erkrankung befindlichen Menschen gesogen haben muß und endlich, daß die Infektionstüchtigkeit erst nach Ablauf von wenigstens 12 Tagen nach der Blutaufnahme vom Kranken eintritt.

Es bedurfte natürlich zur Nachprüfung, Sicherung und Vertiefung dieses Ergebnisses der Gelbfieberübertragung weiterer Versuche unter Beobachtung aller möglichen Vorsichtsmaßregeln gegen eine anderweitige Infektion mit Gelbfieber. Die Kommission hatte das Glück, in dem Militärgouverneur von Cuba, General Wood, welcher selbst Arzt war und die Wichtigkeit der Frage wohl erkannt hatte, einen warmen Förderer ihrer Bestrebungen zu finden.

Man bediente sich dabei folgender Versuchsanordnung: Auf einem als gelbfieberfrei erachteten, im freien Felde etwa eine englische Meile von der Stadt Quemados liegenden Terrain wurde eine Isolierstation errichtet und zu Ehren des verstorbenen Kommissionsmitgliedes Lazear »Camp Lazear«*) genannt. Die allgemeinen hygienischen Verhältnisse wurden möglichst günstig gestaltet und ließen nichts zu wünschen übrig. Strengste Quarantänemaßregeln, längere vorherige Beobachtung der Versuchspersonen (sämtlich Neuankömmlinge), insbesondere der Körpertemperatur und Pulszahl, Verwendung nur solcher Stegomyien, die an Ort und Stelle aus dem Ei gezüchtet waren, kurz alle erdenklichen Vorsichtsmaßnahmen wurden angewandt, um einwandfreie Resultate zu schaffen und die Möglichkeit anderweitiger Infektion auszuschließen. Zur Diagnose der eingetretenen Erkrankungen wurden auch mit dem Gelbfieber vertraute kubanische Ärzte — unter diesen Finlay — herangezogen.

In einem speziell dafür hergerichteten Gebäude ließ man nichtimmune Personen von Stegomyien stechen, welche zuvor an Gelbfieberkranke innerhalb der ersten Krankheitstage angesetzt worden waren. Es gelang in einer Reihe klassischer Versuche, den Beweis zu erbringen, daß Gelbfieber auf natürlichem Wege nur durch den Stich einer Stegomyia calopus übertragen werden kann, welche mindestens 12 Tage vorher einen Gelbfieberkranken in den ersten Krankheitstagen gestochen hat. Nach einer von Reed[15] aufgestellten Tabelle erkrankten von zwölf Gestochenen zehn, und zwar alle innerhalb der Inkubationszeit des Gelbfiebers. Es ergab sich aber auch, daß der Stich einer infizierten Mücke nicht stets eine

*) Eine Abbildung der Station gibt Carroll in seinem Artikel »Gelbfieber« in Mense, Handbuch der Tropenkrankheiten, 1905, 2. Bd., S. 118.

Erkrankung herbeiführt, ferner, daß der Stich eines seit mehr als 12 Tagen infizierten Moskitos, nach welchem eine Erkrankung nicht eingetreten war, keine Immunität bewirkt ebensowenig wie der Stich einer seit weniger als 12 Tagen infizierten Mücke, daß aber ein Anfall immunisiert.

Die Frage, ob eine Übertragung des Gelbfiebers auch in anderer Weise als durch Mückenstich erfolgen kann, insbesondere, ob durch Kontakt mit infektionsverdächtigem Material die Krankheit auf empfängliche Personen übertragen werden kann, wie es so vielfach in der Literatur berichtet war, entschieden die amerikanischen Forscher durch folgenden Versuch. In einem völlig mückensicheren Holzgebäude mit Läden zur Abhaltung des Sonnenlichtes wurde die Temperatur tagsüber durch Heizung auf über 32,2° C. und der Feuchtigkeitsgehalt der Luft durch Verdunstung eines Wasservorrates andauernd hoch gehalten. In dieses wurden Behälter mit besudelter Wäsche und Bettzeug aus Gelbfieberkrankenhäusern gebracht, darunter befanden sich auch Tücher, welche mit Blut eines am ersten Krankheitstage zur Ader gelassenen Gelbfieberkranken getränkt waren. Sieben nichtimmune Personen schliefen wochenlang in diesem Raume, zum Teil in Kleidungsstücken Verstorbener, sie suchten eine Infektion nach Möglichkeit dadurch herbeizuführen, daß sie das Material aus den Kisten allabendlich auspackten, tüchtig durchschüttelten und zum Nachtlager verwandten. Am Morgen wurde alles wieder eingepackt. Nicht eine einzige Versuchsperson erkrankte. Bei mehreren dieser Personen erfolgte später Erkrankung infolge experimentellen Mückenstiches.

Zur weiteren Sicherung des Beweises, daß die Krankheit eben nur durch Mücken übertragen würde, ließ man ein anderes Gebäude errichten, welches diesmal durch Verlegung der Fenster und Türen nach der anderen Seite reichlich Luft und Licht erhielt. Alles eingebrachte Inventar wurde vorher sorgfältig desinfiziert. Der Innenraum war durch eine Drahtgazewand in zwei Teile geteilt. In die eine Hälfte brachte man 15 infizierte Stegomyien und ließ eine nichtimmune Person den Raum wiederholt betreten. Sie wurde jedesmal gestochen und erkrankte prompt an Gelbfieber. Die andere Hälfte beherbergte 18 Tage lang nichtimmune Kontrollpersonen. Diese waren durch das Drahtgitter vor den Stichen geschützt, im übrigen standen sie unter völlig gleichen Bedingungen. Keine dieser Personen wurde befallen.

Aus dem Ergebnis dieser Versuche zogen die amerikanischen Forscher den Schluß, daß die Übertragung des Gelbfiebers auf natürlichem Wege nur durch die Stiche einer infizierten Stegomyia calopus möglich ist, daß diese der Zwischenwirt des Gelbfiebererregers ist, der einer gewissen Zeit (mindestens 12 Tage) zur Entwicklung im Mückenleibe bedarf. Sie folgerten weiter, daß die Infektionstüchtigkeit irgendeines Ortes oder Gegenstandes nur an die Anwesenheit infizierter Mücken gebunden ist, die ihrerseits den Ansteckungsstoff vom erkrankten Menschen bezogen haben. Auf die anderen Resultate der Untersuchungen (Erreger usw.) wird bei den einzelnen Kapiteln eingegangen werden.

Die neue, durch experimentelle Versuche als richtig erwiesene Theorie fand fast überall wohlwollende Aufnahme, wenn auch die Notwendigkeit weiterer Nachprüfungen nicht verkannt wurde. Die Gegner blieben vereinzelt und beschränkten sich bald auf Sanarelli[46] und seine Anhänger. Auch Durham[47] bemängelte die Lage des Camp

Lazear, welches andere Infektionsmöglichkeit zugelassen hätte, wie mir scheint, mit Unrecht. Man darf aus den Bestätigungen von Marchoux, Salimbeni und Simond[48], welche ihre Experimente in dem anerkannt gelbfieberimmunen Petropolis vorgenommen haben, schließen, daß der von Durham[47] erhobene Einwand keinen Einfluß auf das Ergebnis der amerikanischen Versuche gehabt haben dürfte. Wenn Sanarelli[46] noch jüngst den Charakter der eingetretenen Erkrankungen als Gelbfieber bezweifelt und sie als einfache Giftwirkungen hinstellen will, ferner die weitere Übertragung der Krankheit von experimentell Infizierten auf Mücken und von diesen weiter auf empfängliche Personen vermißt, so dokumentiert er damit lediglich Unkenntnis der Literatur, denn die Untersuchungen der amerikanischen Kommission haben diesen Punkt wohl berücksichtigt (vgl. Carroll[12]). Auch die französische Kommission hat, wie ich einer gütigen Mitteilung von Dr. Marchoux verdanke, Serienübertragungen mit Erfolg vorgenommen.

Allerdings hatten die ersten Versuche in Havanna Todesfälle nicht zur Folge gehabt. Solche traten aber vereinzelt später bei den Bestätigungsuntersuchungen ein (Guiteras[49]). Die Nichtübertragbarkeit durch infizierte Gegenstände konstatierten bei ihren auf Veranlassung von Ribas u. Lutz nach dem Vorbild der amerikanischen Kommission vorgenommenen Nachprüfungen Barreto, de Barros und Rodriguez[50] in St. Paulo (Brasilien), ferner Parker, Beyer und Pothier[51] in Mexiko, endlich Rosenau, Parker, Franzis und Beyer[52]. Auch Otto und Neumann[53] sowie ihr europäischer Begleiter blieben als empfängliche Versuchspersonen trotz 3 Monate langen täglichen engsten Kontaktes mit Gelbfieberkranken und deren Ausscheidungen, sowie gelegentlicher Verletzungen bei der Ausführung von Obduktionen in Rio de Janeiro vom Gelbfieber verschont. Die Übertragbarkeit durch Stiche der Stegomyia calopus bestätigten zunächst Guiteras[49], alsdann sämtliche genannten Forscher, von denen wir Marchoux, Salimbeni und Simond[48] bzw. Marchoux und Simond[54] die eingehendsten Untersuchungen und wichtigsten Errungenschaften seit den Entdeckungen von Reed, Caroll, Agramonte und Lazear während eines mehrjährigen Aufenthaltes in Rio de Janeiro, einem der Hauptgelbfieberherde, verdanken. Die Arbeiten der bisher genannten Autoren sind zu Studien der neueren Gelbfieberforschung unentbehrlich. Es geht auch aus ihnen hervor, daß außer durch den Stich einer infizierten Stegomyia, die Krankheit lediglich durch Injektion von Blut beziehungsweise Blutserum, welches einem Kranken innerhalb der ersten drei Krankheitstage entnommen ist, übertragen werden kann und daß ein Tropfen virulenten Serums, auf eine 1 qcm große Hautabschürfung gebracht und dort eingetrocknet, keine Erkrankung bewirkt (Marchoux, Salimbeni und Simond[48]). Auch konnten Parker, Beyer und Pothier[51], welche einem empfänglichen Individuum zerriebene infizierte Mücken eingaben, keine Erkrankung erzeugen. Alle diese Untersuchungen waren mit den größten Schwierigkeiten verbunden, weil sie bei der Unempfänglichkeit von Tieren gegen Gelbfieber nur an nichtimmunen Menschen vorgenommen werden konnten und bei negativem Ausfall die Empfänglichkeit der Versuchspersonen erst durch nachträgliche Blutinjektion oder abermaligen Mückenstich festgestellt werden mußte.

In der älteren Literatur finden sich Mitteilungen, daß Gelbfieber auf Tiere (Hunde, Katzen, Affen u. a.) übertragbar sei, weil letztere bei

Epidemien auch befallen würden (v. AREJULA[55], CORRE[56], CORNILLIAC[57]). Diese Anschauung ist nach dem Ergebnis der Nachprüfungen unhaltbar, es hat sich bei den als Gelbfieber angesprochenen Erkrankungen sicher um andere Krankheiten gehandelt. MARCHOUX, SALIMBENI und SIMOND[48] haben zunächst vergeblich versucht, die verschiedensten zu Experimenten im Laboratorium gebrauchten Tiere, darunter fünf Arten Affen (drei von der neuen, zwei von der alten Welt) zu infizieren. MARCHOUX und SIMOND[54a] ließen später, nachdem die Übertragbarkeit der Spirochäta pallida auf anthropomorphe Affen gelungen war, im Laboratorium des Instituts Pasteur einen Schimpansen und Orang Utang von infizierten, aus Rio de Janeiro mitgebrachten Stegomyien stechen. Die Tiere bekamen nach 7 bzw. 9 Tagen eine Temperaturerhöhung, welche bei dem ersten 3, bei dem zweiten 2 Tage anhielt. Die Unmöglichkeit einer weiteren Übertragung auf Affen und schließlich auf den Menschen — es mangelte an Versuchsobjekten — veranlaßte die Autoren, das Ergebnis mit Vorsicht aufzunehmen. Erst neuerdings zweifelt MARCHOUX[58] an der Spezifität der hervorgerufenen Erkrankung nicht mehr, nachdem

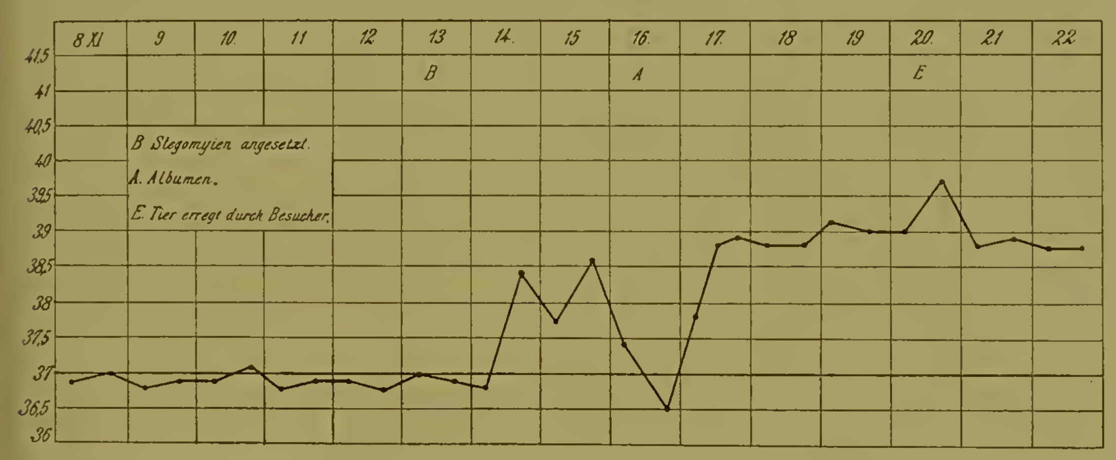


Fig. 3. Gelbfieberkurve des experimentell infizierten Schimpansen. Nach einer Kurve von H. WOLFERSTAN THOMAS, Brit. med. Journ., 1907, No. 2403, p. 138.

THOMAS[59] die Infektion eines Schimpansen gelungen ist. Dieser ließ am 13. November 1906 in Manaos (Brasilien) einen Schimpansen von 29 Stegomyien stechen, welche 21 Tage zuvor an zwei Gelbfieberkranken 2—2½ Tage nach Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen infiziert waren. 27 Stunden später stieg die Temperatur des Tieres auf 38,8°, im Urin erschien Eiweiß. Das Fieber hielt mit einer Remission am 3. Tage, wie die Kurve zeigt, vom 14. bis 23. November an. Albuminurie trat zuerst am 16. November auf und war am 26. November nicht mehr vorhanden. Vom 17. bis 23. November fanden sich im Harn einzelne rote Blutkörperchen und granulierte Zylinder, am 28. November ließ sich Bilirubin nachweisen. Ikterus und Erbrechen fehlten. Der Schimpanse hatte also einen gutartigen Gelbfieberanfall gehabt, er genas. Temperaturverlauf und Symptome korrespondierten mit denen milder Gelbfieberfälle. Auf das noch nicht veröffentlichte Resultat der Übertragungsversuche auf Menschen durch Stegomyien, welche dem Schimpansen in den ersten Krankheitstagen angesetzt wurden, darf man gespannt sein.

Wir können also jetzt als sichergestellt ansehen, daß auf natürlichem Wege Gelbfieber nur durch Stich der Stegomyia calopus übertragen

wird, wenn die Mücke zuvor einen Kranken innerhalb der ersten 3 Krankheitstage gestochen hat*). Es müssen mindestens 12 Tage nach dem Saugen am Kranken verflossen sein. Der Krankheitsbeginn ist vom Auftreten manifester Fiebererscheinungen an zu rechnen, mit dem 4. Tage ist der Keim aus dem zirkulierenden Blute verschwunden. Gegen die Annahme, daß der Erreger auch schon in der Inkubationszeit durch den Kranken auf die Mücke übertragbar ist, sprechen experimentelle Versuche von Marchoux und Simond[54a], welchen es nicht gelang, mit Stegomyien, die 3 Tage bzw. 6 Stunden vor dem Ausbruch der Krankheit Blut gesogen hatten, ein empfängliches Individuum zu infizieren. Allerdings wurde nur je ein Versuch angestellt. Es scheint, daß der Erreger in dieser Zeit noch zu spärlich im Blute kreist. Nach dem 4. Tage gelingt es weder durch Mücken, die man den Kranken stechen läßt, noch durch letzterem entnommenes Blut die Krankheit weiter zu übertragen. Es ist nun die Frage aufgeworfen worden, ob nicht auch auf andere Weise eine Infektion der Stegomyia zustande kommen kann, insbesondere dadurch, daß die Stegomyia den Keim aus der Außenwelt, z. B. durch Saugen an Kadavern, schwarzen erbrochenen Massen, Schweiß, Dejektionen und Blutungen der Erkrankten in sich aufnimmt. Die zur Klärung dieser Frage von Guiteras[49] und Marchoux und Simond[54a] angestellten Versuche verliefen sämtlich resultatlos. Das war zu erwarten, denn der Keim ist ja mit dem 4. Krankheitstage aus dem Blute verschwunden und Blutungen wie schwarzes Erbrechen treten in den ersten 3 Krankheitstagen niemals auf, außerdem pflegt die Mücke, wie noch im nächsten Kapitel näher beleuchtet werden wird, derartige Massen nur in sich aufzunehmen, wenn ihr nichts anderes zur Verfügung steht. Die Stegomyia erlangt Infektionsfähigkeit auch nicht, wenn sie in Gläsern aufbewahrt wird, in die täglich Kadaver vor mindestens 15 Tagen infizierter Stegomyien eingeführt werden. Stegomyien, die aus dem Ei in Wasser gezüchtet wurden, in welches man jeden Tag tote infizierte Exemplare versenkt hatte, erwiesen sich nicht als infektiös.

Die bis vor kurzem strittige Frage, ob Gelbfieber auch auf die Nachkommenschaft der Mücke übergehen kann, ist jetzt wohl endgültig in positivem Sinne gelöst. Reed, Carroll und Agramonte[60] konnten mit 14 Moskitos, welche aus Eiern einer infizierten Stegomyia stammten, die auch Gelbfieber übertragen hatte, die Krankheit nicht übertragen. Negativ waren auch in gleichem Sinne angestellte Versuche von Guiteras[49]. Marchoux und Simond[61] dagegen gelang die Infektion in einem Falle, der Zeitraum, welcher verging, bis das durch Vererbung infizierte Insekt den Keim durch seinen Speichel entleeren konnte, schien länger zu sein als wenn die Mücke den Keim direkt aus dem Blute des Kranken aufgenommen hatte und betrug in obigem Versuch 22 Tage, die Versuchsperson erkrankte leicht und erst, als sie von demselben Insekt zum zweiten Male gestochen worden war. Rosenau und Goldberger[62] gelang die Infektion bei 13 Personen, welche sie von hereditär infizierten Mücken stechen ließen, in keinem Falle. Neuerdings hat aber die englische Kommission einer Mitteilung des Lancet[63] zufolge gleichfalls positive Resultate erzielt. Näheres ist noch nicht veröffentlicht.

*) Auf die ausnahmsweise beobachtete Übertragung durch hereditär infizierte Mücken wird weiter unten eingegangen werden.

Die Frage, ob der Keim auch auf die folgenden Generationen übergehen, d. h. also durch Vererbung immer weiter erhalten werden kann, ist experimentell noch nicht bearbeitet, Marchoux und Simond[54a] fehlte damals die Gelegenheit dazu. Sie kommentieren ihren positiven Versuch dahin, daß die Übertragung durch Vererbung nicht als die Regel, sondern nur als Ausnahme anzusehen ist, die aber bei der Forterhaltung des Infektionsstoffes an den endemischen Herden nicht vernachlässigt werden darf. Eine Weiterverbreitung auf Generationen lehnen die Autoren ab unter Bezug auf epidemiologische Fakta. Mit dem Verschwinden der Stegomyien zur kühlen Jahreszeit und ihrem Wiedererscheinen in der Hitzeperiode müßte auch das Gelbfieber neu ausbrechen, denn die Stegomyien stammen ja von jenen ab, welche die Krankheit vordem übertragen hatten, und zwar bilden sie die dritte, höchstens vierte Generation. Die Krankheit erscheint an solchen Herden (also mit ausgesprochener kühler Jahreszeit) aber nur wieder, wenn sie von neuem eingeschleppt wird. Es scheint, daß die Virulenz des Keimes durch hereditäre Passage von einer Mücke auf die andere abgeschwächt wird, soweit der eine Fall ein solches Urteil gestattet. Der Verlauf der Erkrankung erinnerte an eine Krankheitsform, die nur an endemischen Gelbfieberherden z. B. in Franz. Guyana beobachtet ist, das »fièvre inflammatoire« welches sich von Gelbfieber nur durch Leichtigkeit und Fehlen von tödlichem Ausgang unterscheidet. Seine Gelbfiebernatur ist nach Béranger-Féraud[64] u. a. erwiesen. Marchoux und Simond[54a] halten es für nicht ausgeschlossen, daß diese leichten Formen sich durch Infektion mit hereditär infizierten Stegomyien erklären, allerdings müssen weitere Versuche noch feststellen, ob tatsächlich die auf diesem Wege infizierte Mücke stets nur eine leichte Erkrankung hervorruft.

Daß eine einmal infizierte Mücke die Krankheit während ihrer ganzen Lebensdauer übertragen kann, wird allgemein angenommen. Reed[45] berichtet von erfolgreicher Infektion durch Stegomyien bis 57 Tage nach dem Saugen am Kranken. So erklärt sich das lange Haften des Keimes an infizierten Stätten: es ist vielfach beobachtet, daß Räume, in denen Personen erkrankten, viele Wochen gefährlich blieben. Es scheint aber, daß eine gewisse Höhe der Außentemperatur notwendig ist, damit eine Stegomyia, nachdem sie den Erreger von einem Kranken in sich aufgenommen hat, infektiös wird und bleibt. Man weiß zwar, daß die Mücke bei einer Temperatur von 25—30° im allgemeinen mindestens 12 Tage nach dem Saugen am Kranken Infektionsfähigkeit erlangt; welche Temperaturhöhe aber erforderlich ist, um die Mücke ganz sicher infektiös zu machen, ob die Entwicklung des Erregers im Mückenorganismus nicht durch Temperaturen unter 25° verzögert wird und ob die Außentemperatur im Augenblick des Stechens eines gesunden Individuums nicht das Resultat des Stiches beeinflußt, ist noch unbekannt. Nach epidemiologischen Beobachtungen nehmen bei momentanem Sinken der Temperatur, z. B. nach einer Reihe von Regentagen, die Gelbfieberfälle gelegentlich beträchtlich ab, ohne daß dieser Temperaturniedergang die Stegomyien am Stechen gehindert hätte. Möglicherweise sind auch Mißerfolge bei den experimentellen Übertragungen in Havanna und Rio auf den Temperaturstand zur Zeit der Versuche zurückzuführen. Eine Analogie besteht in dieser Beziehung mit der Übertragung der Hühnerspirillose durch Argas miniatus, welcher nur bei einer bestimmten Temperaturhöhe im Augen-

blick des Stechens die Krankheit übertragen kann (Marchoux und Simond[54a]). Einer Klärung dieser Frage durch experimentelle Versuche stehen in Anbetracht der Notwendigkeit sehr zahlreicher Versuche große Schwierigkeiten entgegen. Genaue Beobachtungen bei späteren Epidemien können aber diese Lücke unseres Wissens ausfüllen. Sie hat nur theoretisches Interesse: bei der Bekämpfung des Gelbfiebers muß prinzipiell jede Stegomyia in der Umgebung des Kranken für gefahrbringend erachtet werden.

Mit der Übertragung des Gelbfiebers durch Stegomyia calopus stimmt die epidemiologische Erfahrung überein: so das Gebundensein der Seuche an eine bestimmte Temperaturhöhe, die Nacht als gefährlichste Zeit für Infektionen (genauere Erklärung s. nächstes Kapitel), die Prädisposition warmer, niedrig gelegener, durch Schiffe erreichbarer Plätze, die Vorliebe für die ehedem so unzweckmäßig gebauten Schiffe, für enge, dunkle und luftlose Wohnstätten, die Gefahr des Betretens letzterer, die enge Begrenzung der Ansteckungsherde, der Einfluß der Jahreszeiten, von Wind und Wetter, die anfangs so langsame Ausbreitung der Krankheit, das zähe Haften des Keimes an infizierten Stätten, die Übertragung durch den Wind auf kürzere Strecken, die Erfolglosigkeit von Desinfektionsmaßnahmen alten Stils, der Erfolg von Räucherungen. Die in der älteren Literatur verzeichneten Berichte von Übertragungen durch geschlossene, seit Monaten und länger vom Gelbfieberorte entfernte Behältnisse mit infektionsverdächtigem Material müssen, soweit sie sich auf Länder außerhalb der Gelbfieberzone beziehen, als diagnostische Irrtümer bezüglich des Charakters der beobachteten Erkrankungen aufgefaßt werden. In Gelbfieberländern erklären sie sich durch unerkannt gebliebene Endemizität oder vorherige Einschleppung der Krankheit durch Ambulatorii, welche zur Infektion der dort befindlichen Stegomyien Anlaß gaben: die in Wirklichkeit durch letztere hervorgerufene Erkrankung wurde fälschlich auf das Eintreffen infizierter Gegenstände bezogen, die nach damaligen Begriffen zur Weiterverbreitung der Krankheit höchst geeignet waren.

III. Der Überträger.

Schon in den Schlußfolgerungen, welche die amerikanische Kommission aus dem Ergebnisse ihrer Untersuchungen zog, ist ausgesprochen, daß die Stegomyia calopus für Kuba als alleiniger Überträger des Gelbfieberkeimes in Betracht kommt, eine Anschauung, die übrigens schon von Finlay[39] vertreten wurde. Für Rio de Janeiro haben Marchoux, Salimbeni und Simond[48] die Richtigkeit dieser Tatsache erhärtet. Ebenso konnten alle übrigen Experimentatoren durch Stegomyia Gelbfieber hervorrufen. Wenn es auch noch nicht als absolut erwiesen gelten kann, daß außerdem keine andere Stechmücke der Welt die Krankheit zu übertragen imstande ist, so hat diese Annahme doch sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich im Hinblick auf die Forschungsresultate der Kommission des Pasteurschen Institutes. Sie zog aus dem epidemiologischen Verhalten des Gelbfiebers in Rio de Janeiro, wo die Häufigkeit der Erkrankungen mit der Vermehrung der Stegomyia, nicht aber der anderen in der Nachbarschaft der Wohnungen anzutreffenden Moskitos (Culex fatigans, Culex cingulatus, Culex taeniorhynchus, Janthinosoma Lutzii, Psorophora ciliata, Anopheles argyrotarsis) korrespondiert,

ferner aus dem Verschontbleiben des hochgelegenen, stegomyiafreien, aber andere Moskitos beherbergenden Petropolis trotz häufiger Importation von Gelbfieberfällen den Schluß, daß nur Stegomyia calopus der Krankheitsüberträger sein kann. Diese theoretischen Erwägungen fanden durch spätere experimentelle Untersuchungen volle Bestätigung (MARCHOUX und SIMOND[54a]). Es konnte festgestellt werden, daß die Mehrzahl anderer Mückenarten unter gewöhnlichen Verhältnissen durch ein biologisches Phänomen an der Übertragung des Gelbfiebers behindert ist: den Tod der weiblichen Mücke nach der ersten Eiablage. Versuche wurden mit 17 Culex fatigans, 10 Culex confirmatus, 7 Culex taeniorhynchus, 2 Janthinosoma musica, 3 Psorophora ciliata und 1 Taeniorhynchus Arribalzagae angestellt. Diese Arten kamen, da sie in Rio den Menschen stechen, in Betracht.

Die Eiablage fand frühestens am 2., spätestens am 8. Tage nach dem Blutsaugen am Menschen statt und keine dieser Mücken lebte länger als 12 Tage, nachdem sie gestochen hatte. Da nun 12 Tage mindestens verstreichen müssen, ehe Stegomyia calopus die Krankheit übertragen kann, ist eine Übertragung durch diese vorher schon absterbenden Arten ausgeschlossen. Immerhin gibt es speziell im Walde vorkommende Arten, welche länger leben, weil die Entwicklung der Eier langsam vor sich geht. Es kann bis 30 Tage dauern, ehe nach dem ersten Blutsaugen die Eiablage erfolgt. Auch von Anopheles albitarsis werden die Eier erst spät abgelegt — daher die Fähigkeit zur Übertragung der Malaria —, aber diese Mücke muß nach den Autoren, um am Leben zu bleiben, fast täglich Blut saugen, Culiciden und Stegomyia kann man jedoch mit Vegetabilienfütterung allein ernähren. Nicht oder spät befruchtete Weibchen leben gleichfalls länger.

Versuche, die mit nicht befruchteten Weibchen von Culex fatigans, Culex confirmatus und einer spät Eier legenden Waldart angestellt wurden, welche 20 bzw. 13 Tage nach dem Blutsaugen an einem Gelbfieberkranken in den ersten Krankheitstagen ein nichtimmunes Individuum stachen, ergaben ein durchweg negatives Resultat. Man darf daher die alleinige Übertragung der Krankheit durch Stegomyia calopus für Rio de Janeiro und Kuba als gesichert ansehen und der Schluß erscheint gerechtfertigt, daß das Gleiche auch für andere Gelbfiebergegenden gelten wird. Jedenfalls ist Stegomyia calopus überall dort, wo die Seuche auftrat, nachgewiesen worden, seitdem man die Übertragung durch Moskitos beachten gelernt hatte.

Daß auch andere stechende Insekten Gelbfieber übertragen können, ist jüngst von YBARRA[65] ohne jede experimentelle Beweisführung behauptet worden. Er glaubt, daß gelegentlich auch Ungeziefer wie Stechfliegen, Bettwanzen, Läuse, Flöhe, Sandzecken Weiterverbreiter sind. Eine Kritik dieser lediglich der Vollständigkeit halber angeführten Angaben erübrigt sich.

Der bisher gebrauchte Name Stegomyia fasciata ist der Mücke von THEOBALD[27] beigelegt worden; die erste Beschreibung unter dem Namen »Culex fasciatus« gab 1805 FABRICIUS. Im Laufe der Zeit wurde sie jedoch an anderen Orten neu gefunden und neu bestimmt, so daß jetzt für dasselbe Insekt eine ganze Reihe Synonyma vorliegen. Wir zitieren nach THEOBALD[27], dem bekannten englischen Mückenkenner: Culex fasciatus Fabricius, C. calopus Meigen, C. taeniatus Wiedemann, C. elegans Ficalbi, C. Rossii Giles, C. exagitans Walker, C. formosus Walker, C. frater Desvoidy, C. excitans Walker, C. viridifrons

Walker, C. inexorabilis Walker, C. Bancroftii Skuse, C. mosquito Arribalzaga, C. annulitarsis Macquart, C. impatibilis Walker, C. Konoupi Brullé (?), C. zonatipes Walker. Endlich hat Blanchard[66] jüngst den Namen Culex calopus vorgeschlagen, welcher auch von der internationalen Kommission für zoologische Nomenklatur angenommen ist.

Beschreibung.

Stegomyia calopus gehört zu der großen weit verbreiteten Gruppe der Culiciden und teilt mit ihnen auch infolgedessen die meisten charakteristischen Eigenschaften. Nichtsdestoweniger weicht sie aber durch einige hervortretende Merkmale erheblich von ihren Schwestertieren ab, so daß es nicht allzu schwer wird, diese Mücke von anderen Stechmücken zu unterscheiden. Sie fällt vor allem durch ihre zierliche Gestalt, ihre schwarzgraue Farbe und ihre Zeichnung an Brust und Beinen auf. Auch verraten ihre schwebenden Bewegungen und die schwingende Haltung des letzten Beinpaares ihre Eigenart. Das Männchen ist im allgemeinen dunkler und kleiner als das Weibchen, im ausgewachsenen Zustande beträgt die Größe des letzteren aber auch nur 3—4 mm, mit Stechrüssel 6—6,5 mm. (Tafel I, Fig. 3)

Die ganze Mücke zeigt eine braune bis grauschwarze Farbe, der kleine dicke Kopf ist stets ganz dunkel, die Brust mehr oder weniger braun, das Abdomen grau-schwarz-braun mit deutlich sich abhebenden Ringen (Tafel I, Fig 5). Die dunklen, mit weißen Bändern umgebenen Augen lassen im Vereine mit der weißglänzenden Schuppung auf dem Hinterkopfe eine zierliche Zeichnung erkennen (Taf. I, Fig. 2*d*). Auf dem Bruststück (Thorax, Taf. I, Fig. 2*e*) ziehen zwei schmale, eng aneinander liegende Linien von gelblicher Färbung bis fast an das »Scutellum« (Taf. I, Fig. 2*f*) herab und werden zu beiden Seiten eingefaßt von je einem gekrümmten, reinweiß schimmernden Bande. Das ganze erinnert an das Bild einer Leier und ist das typische Erkennungsmerkmal der Stegomyia calopus, da alle übrigen Stegomyien andere Zeichnungen auf dem Thorax aufweisen. Die Seiten des Bruststückes sind mit silberglänzenden Flecken besetzt (Taf. I, Fig. 5*a*).

Am Abdomen unterscheidet man acht Segmente und einen Endring, der die Geschlechtsorgane trägt. Die Bauchseite des Abdomens ist von hellgelb-bräunlicher Farbe, ebenso wie der vordere Teil jedes Segmentes, dessen Mitte durch einen weißen silberglänzenden Fleck gekennzeichnet wird. Der Hinterleib des Männchens ist schmäler und spitzer als der des Weibchens.

Zur Beurteilung der Art ziehen die Zoologen auch den Bau des männlichen Geschlechtsapparates heran, welcher durch die Haltzangen und seinen verbreiterten oberen Teil (Basallappen) charakterisiert ist. Die weiblichen äußeren Organe sind einfacher gebaut.

Als weiteres Erkennungszeichen für Stegomyia calopus dient das dritte Beinpaar. Während Femur und Tibia einfarbig erscheinen, tragen Metatarsus und besonders die ersten drei Tarsi basales weiße Bänderung. Der Endtarsus ist ganz weiß und nur durch eine schwarze Spitze ausgezeichnet (Taf. I, Fig. 1*d*, *e*, *f*, *g*). Beim Sitzen hebt die Stegomyia ausnahmslos das letzte Beinpaar in die Höhe und führt sehr zierliche schwebende Bewegungen damit aus.

Zur Unterscheidung gegen andere Stegomyiaarten dienen ferner die mit stärkerer Vergrößerung sichtbaren Klauen am Ende des letzten

Tarsus. Beim Weibchen trägt jede Klaue des vorderen und mittleren Beinpaares noch einen Zahn, nur die etwas schwächeren, aber sonst gleichlangen Klauen des letzten Beinpaares sind zahnlos. Das Männchen hat ungleichlange Klauen, von denen auch nur die eine Klaue des ersten Beinpaares einen Zahn aufweist.

Die Flügel liegen beim Sitzen der Mücke übereinander, reichen aber nur etwa bis zum siebenten und achten Segment des Hinterleibes. Bei genauer Betrachtung beobachtet man ein lebhaftes Irisieren. Sie besitzen im Gegensatze zu denen der Anopheles- und einiger Culexmücken keine Flecke, sind aber sonst in keiner Weise von den Culexflügeln unterschieden. Die Beschuppung ist gleichmäßig auf das Geäder und den Saum der Flügel verteilt.

Männchen und Weibchen unterscheiden sich durch ihre verschiedene Größe, ferner durch die Palpen und Antennen. Beim Weibchen sind die Palpen sehr kurz, beim Männchen erheblich lang (Taf. I, Fig. 1 und 2*b*), weiß bebändert, kahl und erreichen mindestens die Höhe des Stechrüssels, während sie beim Weibchen nie mehr als $1/3$ desselben ausmachen. Die Antennen beim Männchen fallen durch ihre Größe und büschelige Befiederung auf. Jede Antenne trägt an der Basis des zwölften Gliedes einen separaten Büschel. Die Antennen des Weibchens bestehen aus 14 Gliedern mit nur kurzen Borstenansätzen (Taf. I, Fig. 1 und 2*c*).

Der Stechrüssel ist aus sieben Teilen zusammengesetzt wie bei Culex. Der männliche wird zum Stechen nicht benutzt. Alle Körperteile sind mit zierlichen Schuppen bedeckt, welche für die Artbestimmung gewisse Bedeutung haben. Wichtig für Stegomyia sind nach THEOBALD[27] die sogenannten »gabelförmigen Schuppen«, die sich am Hinterteile des Kopfes finden und die flachen Kopfschuppen. Sichelförmige Schuppen bedecken in großer Anzahl den Thorax, aber auch den Kopf, während langgestreckte in erster Linie für den Flügel reserviert zu sein scheinen.

Während die Imagines der Stegomyia von denen der Culexmücke immerhin in manchen Punkten abweichen, gleichen ihre Larven und Puppen sich fast gänzlich. Nur die Eier differieren nicht unerheblich.

Ganz junge, eben dem Ei entschlüpfte Larven sind nur etwa 1 mm lang, außerordentlich zart, farblos und durchsichtig. Sie zeigen aber bereits alle Merkmale des erwachsenen Tieres und gehen nach kurzer Zeit zum Fressen über. Später erreichen sie eine Länge von 4 bis 6 mm, jedenfalls sind sie im allgemeinen länger als Culexlarven. Typisch für ihre Form ist der große breite Kopf, welcher im Jugendstadium ein wenig breiter als der Thorax erscheint (Taf. I, Fig. 7). Bei älteren Exemplaren finden wir das umgekehrte Verhältnis. Außer den beiden hervortretenden schwarzen Augen zeigt der Kopf mehrere braune oder gelb bis dunkelbraune Flecke. Am Vorderende desselben entspringen hörnerartige Fortsätze, die Antennen (Taf. I, Fig. 7*a*). Als Beihilfe für den Kauapparat dienen zwei gelborange Haarborstenbüschel, mit deren Hilfe die Nahrung herbeigestrudelt wird. Die Zeichnung auf dem Kopfe und dem Thorax scheint je nach dem Alter sehr zu wechseln, so daß man fast bei jeder Larve etwas andere Figuren sehen kann. Bei frisch gehäuteten Tieren ist es leicht, durch die zarte Hülle hindurch die Kau und Atemwerkzeuge in Tätigkeit zu sehen. Bei älteren Tieren, kurz vor der Häutung, ist dies wegen der dunklen Färbung nicht möglich.

Den Thorax zieren auf jeder Seite drei kleine warzenartige Erhebungen, aus denen je ein Büschel feinster Härchen entspringt, ebenso wie auch auf der Thoraxrückseite zwei solcher Haarbüschel hervortreten (Taf. I, Fig. 7*b*). Durch die ersteren drei Vorsprünge wird der Proto-, Meso- und Metathorax des zukünftigen Tieres gekennzeichnet.

Am Abdomen lassen sich deutlich neun, jederseits mit einem Haarbüschel versehene Segmente unterscheiden, deren letztes die Analöffnung trägt. Die vier blättchenartigen Gebilde am Rande der letzteren enthalten reichliche Luftröhrchen, doch scheinen die Funktionen der Läppchen trotzdem noch nicht ganz sicher gestellt (Taf. I, Fig. 7*e*). Ihre Länge genügt, um auch bei der senkrechten Hängelage der Larve die Oberfläche des Wassers zu berühren (Taf. I, Fig. 6*a*). Den notwendigen Sauerstoff entnimmt die Larve mittels der Respirationsröhre, die scheinbar den Abschluß des Abdomens bildet, in Wirklichkeit aber am achten Segmente abzweigt. Für Stegomyia calopus ist ihre gedrungene, kürzere und breitere Form, sowie die dunkle Farbe charakteristisch (Taf. I, Fig. 7*d*), man kann ohne weiteres mit bloßem Auge die schwärzliche hütchenartige Röhre von dem Endsegmente unterscheiden und die Larve erkennen.

Von der Respirationsröhre aus laufen zwei geräumige schlauchartige Tracheen, bei gehäuteten Tieren grau, bei kurz vor der Häutung begriffenen Tieren braun aussehend, durch das Abdomen hindurch bis zum Thorax, wo sie sich in kleinste Kanälchen auflösen. Zwischen den Schläuchen schimmert der zum Teil gefüllte Darm hindurch (Taf. I, Fig. 7).

Ist die Larve vollständig herangewachsen, dann wirft sie zum letzten Male ihr Kleid ab und verwandelt sich zur Puppe, einem zuerst fast farblos erscheinenden, würmchenähnlichen Gebilde, an dem nur die dunklen Augen auffallen. Je älter das Tier wird, desto intensiver wird auch seine Färbung, welche kurz vor dem Auskriechen des Insektes beinahe schwarz geworden ist (Taf. I, Fig. 6*c*, *d*, *e*, *f*) Dem Dunklerwerden entspricht die fortschreitende Ausbildung der Mücke im Innern der Hülle, bei der die schwarz gefärbten Beine, der Kopf und das Abdomen immer deutlicher hervortreten. Der Kopf ist unterhalb des Thorax plaziert, seine Mundteile liegen in einer Vorwölbung dicht unter den kleinen, an die Seiten des Thorax gedrückten Flügeln, und neben diesen die wie Schlingen zusammengelegten Beine. Letztere sind von Anfang an deutlich zu verfolgen (Taf. I, Fig. 9*a*). Die beiden Respirationshörner der Puppe (Taf. I, Fig. 9*b*) auf dem Rücken des Thorax bilden oben offene Röhren und kommunizieren direkt mit den Tracheen. Die Lage der Puppe zur Wasseroberfläche ist so, daß die Respirationshörner senkrecht von derselben abstehen. Das Tier liegt also mehr mit dem Rücken der Oberfläche an, während das Abdomen (Taf. I, Fig. 9*c*) nach unten, um den Thorax herum gekrümmt ist. Ähnlich wie bei der Larve, trägt auch hier das neunte Segment die Analöffnung. Daran schließen sich ein paar plumpe, beim Weibchen mehr breite Fortsätze. Das Ende des achten Segmentes bilden ein Paar eiförmige blattartige Gebilde mit einer Mittelrippe, deren Zweck nicht genauer bekannt ist (Taf. I, Fig. 9*d*).

Einen sehr erheblichen Unterschied von anderen Culiciden zeigt die Stegomyia calopus in dem Gelege ihrer Eier. Die Mücke legt Eier einzeln regelmäßig in Reihen mit der Breitseite nebeneinander oder unregelmäßig aneinander. Die Eier sind etwa 1 mm groß, schwarz (Taf. I,

Fig. 4) und zeigen bei ungefähr 15—20facher Vergrößerung (Taf. I, Fig. 8) punktförmige Sprenkelung, die sich bei sehr starker Vergrößerung in bläschenartige Gebilde auflöst. Die Bläschen enthalten Luft, wodurch die Eier zunächst nach der Ablage auf der Oberfläche verbleiben, sie sinken aber doch, wenn man sie mit dem Wasser zusammen schüttelt, unter. Die Randpartien des Eies sind durchscheinend und gelblich oder farblos schimmernd. Die Form des Eies ist die eines Torpedos. Beim Ausschlüpfen der Larven entsteht nur eine lochartige Öffnung (Taf. I, Fig. 8*a*), während bei Culexeiern ein Deckelchen sich klappenartig öffnet.

Die geschilderten Verhältnisse beziehen sich sowohl auf brasilianische wie afrikanische Stegomyien (aus Togo). Wesentliche Unterschiede zwischen ihnen vermochte Verf. nicht zu finden. Weiteres müssen die Zoologen entscheiden.

Biologie der Stegomyia calopus.

Überall, wo Gelbfieber festen Fuß faßte, sind Stegomyien aufgefunden worden. Besonders reichlich verbreitet sind sie an der Ostküste Amerikas und der Westküste Afrikas. Wie ein Blick auf die umstehende Karte*) zeigt, kommen sie aber noch weit über die Gelbfieberherde hinaus vor, innerhalb einer Zone, die nach Theobald[27] innerhalb des 43° n. u. s. B. liegt. Sie werden in sämtlichen Erdteilen angetroffen, am meisten sagen ihnen die zwischen den Wendekreisen liegenden Gebiete zu, da sie bei hohen Temperaturen besonders gut gedeihen. Wo man Stegomyien trotz geeigneter Wärmebedingungen noch nicht angetroffen hat, dürfte es lediglich an der Einschleppung gefehlt haben, denn die Mücke ist — wenn man nur für die nötige Wärmehöhe sorgt — sehr leicht und, soweit Verf.s eigene Erfahrungen reichen, dauernd fortzuzüchten. Im tropenhygienischen Institut werden brasilianische Stegomyien seit 1904, afrikanische seit 1906 im Warmzimmer beständig erhalten. Es genügt, die Larven mit Mais zu füttern und den geflügelten Insekten zum Blutsaugen durch Einbringen einer weißen Ratte oder Maus in den Käfig Gelegenheit zu geben. Die Eiablage erfolgt danach prompt.

Der wichtigste Faktor für die Entwicklung der Stegomyia in allen Stadien ist eine genügend hohe Außentemperatur. Am besten kommt sie bei 26—32° fort, bei 17° wird sie sehr träge und sticht nicht mehr, unter 15° erstarrt sie, man kann aber, wie Otto und Neumann[53] zeigten, die viel widerstandsfähigeren Weibchen selbst im Eisschrank bei einer konstanten Temperatur von 7—9° bis zu 82 Tagen am Leben erhalten. Bei 0° sterben die Stegomyien alsbald ab (daher das spontane Erlöschen des Gelbfiebers beim Eintritt des Winters, wie es in Ländern außerhalb der Tropenzone beobachtet ist), bei 4° Wärme nach einer Stunde. Temperaturen über 35° vertragen die Mücken sehr schlecht, bei 39° gehen sie baldigst ein. Um sich dauernd erhalten zu können, bedarf die Stegomyia nach Marchoux, Salimbeni und Simond[48] eines Klimas, dessen Nachtmitteltemperaturen nicht unter 22° heruntergehen und dessen Tagmitteltemperaturen über 25° bleiben; sie stirbt aus, wo

*) Es sei bemerkt, daß hier nur diejenigen Gegenden verzeichnet sind, an denen das Vorkommen der Stegomyia ausdrücklich in der Literatur erwähnt bzw. Verf. durch persönliche Mitteilungen bekannt geworden ist.

die Nachtmitteltemperaturen unter die genannte Grenze sinken, selbst wenn die Tagestemperaturen 25° übersehreiten, weil die Befruchtung der Weib-

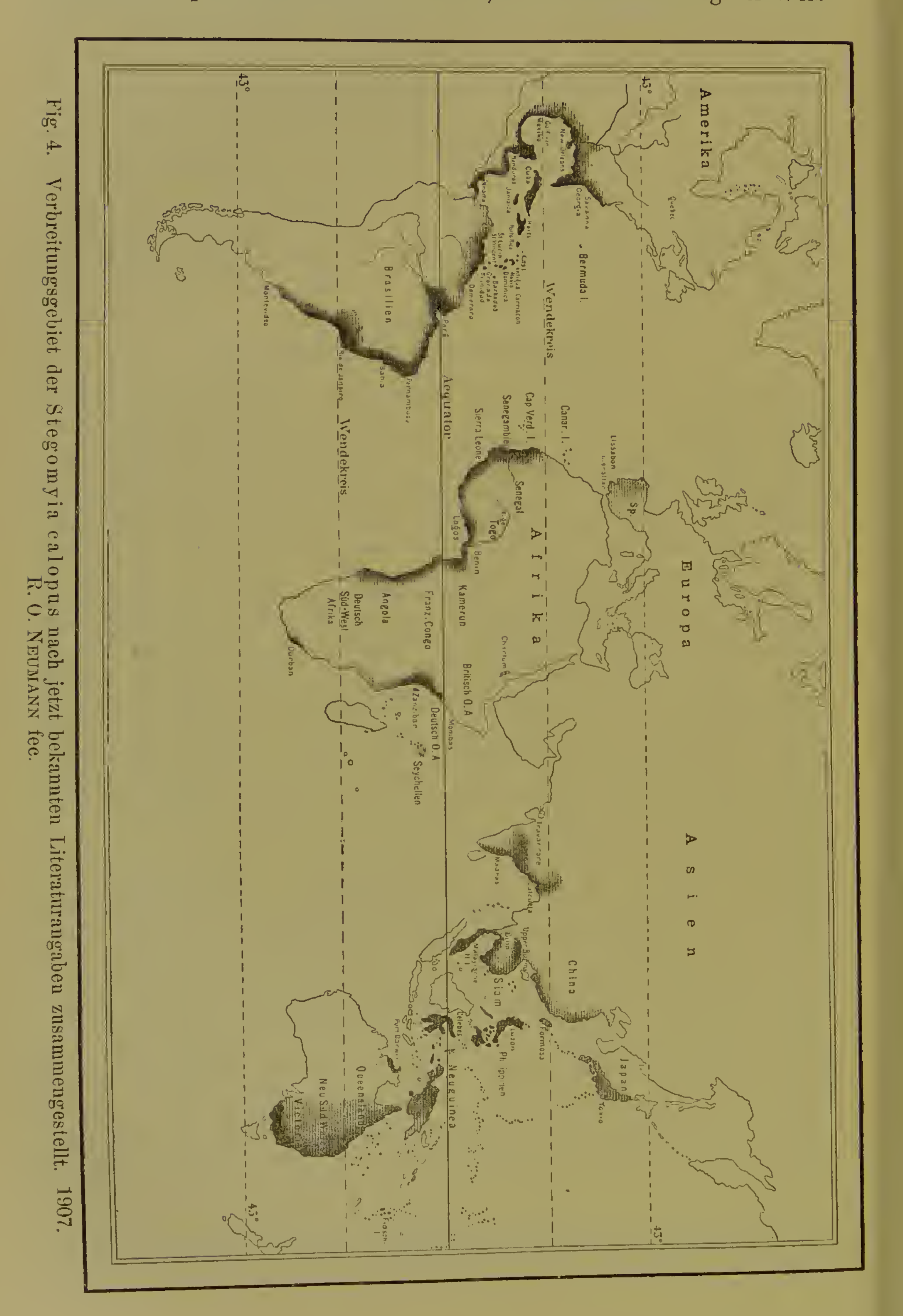


Fig. 4. Verbreitungsgebiet der Stegomyia calopus nach jetzt bekannten Literaturangaben zusammengestellt. 1907.
R. O. NEUMANN fec.

chen durch die Männchen, welche gewöhnlich nachts sogleich nach dem Ausschlüpfen aus der Puppe und noch vor irgend welcher Nahrungsaufnahme vor sich geht, dann häufig ausbleibt. Daher kann sich die Mücke in Nordeuropa unter natürlichen Verhältnissen nur in den Sommermonaten, und auch dann nur bei besonders günstigen Bedingungen vermehren. OTTO und NEUMANN[53] erzielten in Hamburg bei Zimmertemperatur im August und September 1904 nur drei Generationen, im Freien nur eine, deren Abkömmlinge das Puppenstadium gar nicht erreichten (August). MARCHOUX und SIMOND[54b] konnten für Frankreich nachweisen, daß die Stegomyia sich dort vom Juni bis September vermehren kann, unter der Voraussetzung, daß sie sich im Inneren der Häuser aufhält. Besonders die Küchen bieten ihr ein günstiges Heim. Außerhalb geschützter Räume ist eine Vermehrung wohl nur im Juli und August möglich, deren Nachtminima sich selten unter 20° stellen. Ihrem Wärmebedürfnis entsprechend sucht daher die Stegomyia stets das Innere der Häuser auf und mit Vorliebe die Schlafräume, in welche sie noch durch den Geruch nach Menschen und die Gelegenheit zum Blutsaugen gelockt wird. Sie verläßt diese nur, wenn sich dort keine Wasseransammlungen zur Eiablage finden. Beim Suchen nach Stegomyien müssen daher die Schlafräume — an Land wie auch auf Schiffen — speziell berücksichtigt werden, das Gleiche gilt für die Prophylaxe.

Der Einfluß der Wärme zeigt sich auch deutlich gegenüber den Eiern, Larven und Puppen, deren Weiterentwicklung bei der den Imagines günstigsten Temperatur gleichfalls am raschesten vor sich geht. Aber sie sind gegen niedrige Temperaturen weit unempfindlicher. So berichtet BERRY[67], daß Larven, welche er in einem Eisklumpen einfrieren ließ und in diesem Zustande 5 Minuten hielt, nach dem Auftauen scheinbar leblos waren, sich aber allmählich erholten und am nächsten Tage an Munterkeit nichts zu wünschen übrig ließen. FRANCIS[68] fand in Mobile während des ganzen Jahres (April 1906/07) Larven von Stegomyien, die sich (z. T. im Laboratorium) in Imagines umwandelten. Eier, die vom 16. VIII bis 27. II bei Außentemperatur gehalten waren, erwiesen sich als noch lebensfähig.

Vorübergehender Tiefstand der Temperatur beeinträchtigt wohl die Stechlust der Mücke, diese kehrt aber bei Wiederanstieg zurück; so erklärt es sich, daß auf Schiffen, die gelbfieberinfiziert kühlere Breiten aufsuchten und dann in wärmere zurückkehrten, plötzlich das scheinbar erloschene Gelbfieber von neuem ausbrach, ohne daß irgend eine Möglichkeit zur Neuinfektion vorhanden gewesen war.

Nur die Weibchen stechen. Die Männchen verschmähen zwar Blut nicht, wenn sie es dargeboten erhalten, sie sind aber nie zum Stechen zu bringen. Für die Übertragung des Gelbfiebererregers sind sie daher ohne Bedeutung. Ihre Lebensdauer ist viel beschränkter. Selbst in der Gefangenschaft, wo die Lebensbedingungen für die Stegomyia durch Wegfall von Schädlichkeiten, unter denen besonders Insekten, Ameisen und Spinnen der Art Salticus zu nennen sind, sich viel günstiger gestalten als in der Außenwelt, leben die Männchen nicht länger als höchstens 50 Tage. Sie ernähren sich von zuckerhaltigen Substanzen (Honig, Zucker, Früchten usw.), wie die Weibchen, letztere bedürfen aber unbedingt menschlichen oder tierischen Blutes, um ihre Eier zur Reife zu bringen. Die Weibchen können bis zu 150 Tagen erhalten werden, unter natürlichen Verhältnissen leben sie wohl kaum länger als einige

Wochen, nach Marchoux und Simond[54b] bis 30 Tage. Die Männchen gehen schon viel eher zugrunde. Einen gewissen Anhaltspunkt für das Alter gibt die Beschuppung, welche mit zunehmender Lebensdauer Einbuße erleidet. Die Lyrazeichnung auf dem Thorax wird undeutlicher.

In der Regel vergehen nach dem Blutsaugen bei günstigen Temperaturverhältnissen (etwa 27°) 3 Tage, bis die Eiablage erfolgt. Je nach dem Wärmestande kann sie sich aber bis 27 Tage verzögern. Wichtig ist, wie eingangs erwähnt wurde, hinsichtlich der Übertragungsmöglichkeit des Gelbfiebers durch Stegomyia calopus die Fähigkeit dieser Mücke zu mehreren Eiablagen, es sind einmal bis sieben beobachtet*) (Marchoux und Simond[54b]), allerdings gehen viele Weibchen auch schon nach der ersten ein, die meisten wohl nach der dritten oder vierten. Eine Befruchtung genügt; vor jeder Eiablage bedarf es aber einer neuen Blutmahlzeit. Das erste Gelege kann über 90 Eier enthalten, die folgenden beschränken sich auf höchstens 30 Eier.

Das Ausschlüpfen der Larven pflegt bei genügender Außenwärme (25—27°) durchschnittlich 3 Tage nach der Eiablage zu erfolgen, kann indessen auch viel später eintreten. Es geht aber keineswegs bei allen Eiern zu derselben Zeit vor sich, vielmehr können zwischen dem Auskriechen der ersten und der letzten Larve viele Tage liegen. Die Eier sind gegen Austrocknung sehr resistent. Sie überdauern diese leicht um 6—8 Wochen; Francis[65] erzielte, wie erwähnt, noch Ausschlüpfen, nachdem er Eier $6^1/_2$ Monate bei Außentemperatur trocken aufbewahrt hatte.

Die Entwicklung der Larven bis zum Puppenstadium ist in erster Linie ebenfalls von der Außentemperatur, weiterhin aber auch von der im Wasser befindlichen Nahrung abhängig. Unter günstigsten Bedingungen verpuppen sich die ersten Larven nach 7—9 Tagen, das Larvenstadium kann sich aber auf 40—60 Tage verlängern. Bei ungenügender Ernährung oder andauernd niedriger Temperatur kann es vorkommen, daß die Larven sich überhaupt nicht verpuppen, sondern nach wochenlangem Hinvegetieren absterben. Das Puppenstadium dauert in der Regel 30—50 Stunden, kann aber eine Dauer von drei bis fünf Tagen erreichen. Larven und Puppen halten sich, da sie das Licht scheuen, mit Vorliebe in der Tiefe auf, in der sie lange verweilen können, ehe sie zum Luftholen an die Oberfläche müssen. Bei der geringsten Berührung des sie bergenden Gefäßes verlassen sie die Oberfläche, weshalb sie häufig übersehen werden. Die sehr gefräßigen Larven zwicken mit ihren Freßwerkzeugen kleinste Bröckelchen von der ihnen dargebotenen Nahrung ab (s. Taf. I, Fig. 6*b*). Sie bewegen sich schlängelnd oder in zuckenden wurmartigen Bewegungen, die träger sind als bei Culex. Die Verpuppung, wie das Auskriechen aus dem Ei spielt sich fast stets in den Nachtstunden ab. Larven und Puppen sind gegen Eintrocknung widerstandsfähiger als man nach ihrem Leben im Wasser vermuten sollte. Berry[67] brachte Larven und Puppen auf Löschpapier, nach vier Stunden war eine Puppe ausgekrochen, die andern waren, in Wasser überführt, so lebendig wie zuvor. Zwei Larven und zehn Puppen, auf trockenem Sande aufbewahrt, starben nicht ab, nach 24 Stunden waren alle Puppen zu Imagines geworden, die Larven erwiesen sich »so lebendig wie möglich«, als sie in Wasser zurückgebracht wurden. In Dakar wurde Verf. versichert, daß Stegomyien-

*) Diese Mücke lebte 39 Tage.

larven sich in feuchtem Sande viele Tage halten, was von ihm experimentell im Tropeninstitut nachgeprüft und bestätigt wurde. Mit dieser Eigenschaft muß gerechnet werden, wenn Gefäße mit Larven und Puppen zwecks Vernichtung auf den Erdboden ausgegossen werden. Geschieht dies in der Sonne, so sterben die Insekten, wie Verf. in Anecho (Togo) feststellen konnte, innerhalb einer Viertelstunde spätestens ab — Wiedereinbringen in Wasser löste keine Lebensäußerungen mehr aus.

Die Gesamtdauer der Entwicklung einer neuen Mückengeneration (von der Befruchtung des Muttertiers bis zum Auskriechen der ersten Imago gerechnet) beträgt im günstigsten Fall (also bei hoher Außentemperatur und gutem Nährmaterial für die Larven) 14 Tage, durchschnittlich 18—21 Tage, sie kann sich aber um viele Tage verlängern, namentlich wenn die Temperatur sinkt.

Stegomyia calopus zieht menschliches Blut jedem anderen Blute vor. Sie bedarf nach den Versuchen von Marchoux und Simond[54b] lebenden Blutes, um ihre Eier ablegen zu können. Es gelang nicht, die Eiablage durch Verfütterung von frischem Blutserum, aus zentrifugierten roten Blutkörperchen und Blutkuchen herbeizuführen. Der Widerspruch mit den Resultaten von Otto und Neumann[53], deren Stegomyien nach Aufnahme von defibriniertem und mit physiol. Kochsalzlösung verdünntem Blut aus einem Wattebausch Eier produzierten, ist nur ein scheinbarer, da das verwendete Blut gleich nach der Entleerung aus der Ader den Mücken dargeboten wurde und daher den Charakter frischen Blutes bewahrt hatte. Mit Blut, welches 24 Stunden gestanden hat, konnte Verf. im tropenhygienischen Institut Eiablage trotz günstiger anderweitiger Bedingungen nicht erzielen. Marchoux und Simond[54b] erklären die Abneigung der Stegomyia, Blut aufzunehmen, welches bereits aus den Gefäßen entleert ist, also aus Blutungen, dem Erbrochenen usw. der Gelbfieberkranken damit, daß dieses dem physiologischen Zweck der Blutaufnahme nicht dienen kann. Sie konnten beobachten, daß Stegomyien beim Darbieten von Blut und zuckerhaltiger Nahrung stets letzterer den Vorzug gaben und auf der blutbefleckten Haut eines Gelbfieberkranken das ausgetretene Blut verschmähten, vielmehr stachen, indem sie eine Hautstelle für das Einsenken des Rüssels wählten, die sauber war. Waren sie nicht bluthungrig, so blieben sie auf den Wänden des Reagenzröhrchens, in welchem sie angesetzt wurden, ruhig sitzen. Die Vorliebe für eine zarte Haut bringt es mit sich, daß die Mücken lieber Weiße als Neger stechen, wenn ihnen eine Auswahl möglich ist, was man auch experimentell nachweisen kann.

Unmittelbar nach der Befruchtung erwacht der Bluthunger in den Mücken. Sie suchen diesen baldigst zu stillen, einerlei zu welcher Zeit. Sie stechen daher tags und nachts. Das Stechen am Tage ist von Lutz[69], Gray[69], Durham[47], Finlay[39], Bandi[70], Otto und Neumann[53] und auch allen andern Beobachtern konstatiert worden. Vom Stechen bei Nacht kann man sich leicht überzeugen, wenn man defekte Moskitonetze in den Tropen morgens nachsieht, dort finden sich häufig Stegomyien, die frisch gesogen haben. Verf. wurde in Togo häufig zur Mittagszeit, öfter aber in den späteren Nachmittags- und Abendstunden gestochen. Die Eigentümlichkeit der Stegomyien, Tag und Nacht zu stechen, ist von den Gegnern der Lehre der Gelbfieberübertragung durch Stegomyia calopus dazu benutzt worden, die Rolle der Mücke als Überträgerin zu bestreiten, da das Gelbfieber ja fast ausnahmslos nur zur

Nachtzeit erworben würde. Der Widerspruch klärt sich aber auf, wenn man die Lebensgewohnheiten der Stegomyia berücksichtigt. *Nur die jungen, eben befruchteten Insekten stechen unterschiedslos bei Tag und Nacht.* Nach erfolgter Blutaufnahme und der dadurch ermöglichten Eiablage wird das physiologische Bedürfnis nach Blut geringer, die Mücken, welche vordem vom Blutdurst getrieben, selbst das ihnen unbehagliche Licht des Tages nicht scheuten, wählen in der Folge die Nachtzeit zum Blutsaugen, sobald sich das Bedürfnis nach Blut wieder geltend macht. Am Tage halten sie sich in dunklen geschützten Winkeln besonders der Schlafzimmer auf. Marchoux, Salimbeni und Simond[48] haben zuerst die epidemiologische Erfahrung mit der Übertragung durch Stegomyia calopus auf obige Weise in Einklang zu bringen versucht. Marchoux und Simond[54b] haben später experimentell den Beweis für die Richtigkeit ihrer Ansicht geliefert, indem sie in Rio de Janeiro ein Zimmer gegen jeden Mückenzutritt sicherten und eine Versuchsperson dort Tag und Nacht zubringen ließen und zwar in der heißen Jahreszeit. Wie die Autoren betonen, lagen die Verhältnisse hier also genau so günstig wie unter natürlichen Verhältnissen in Schlafzimmern, ja eher noch günstiger für ein Stechen am Tage, da Schlafzimmer nur nachts bewohnt und tagsüber meist frei sind, im Versuchsraum aber die betreffende Person mit Ausnahme der Stunden für die Mahlzeiten stets anwesend war. Sie notierte jeden empfangenen Stich. Teils waren sechs bis acht, teils eine Stegomyia eingebracht worden. Alle waren nicht über 24 Stunden alt und soweit sich dies beurteilen ließ, frisch befruchtet.

In einer Reihe von Versuchen ergab sich, wie aus der ausführlichen Mitteilung ersichtlich ist, *daß die Stegomyien unter den nachgeahmten natürlichen Bedingungen nur während der ersten vier oder fünf Tage ihrer Existenz in der Zeit von sieben Uhr morgens bis dreieinhalb Uhr nachmittags stachen, daß aber kein einziges Insekt nach dem achten Tage in diesen Stunden zu stechen suchte.* Wohl aber stachen sie nach dem achten Tage bisweilen gegen sechs Uhr Abends, wenn die Dunkelheit noch nicht eingetreten war. Ferner zeigte es sich, daß ganz junge Mücken gelegentlich auch erst nachts stachen, selbst wenn sie schon am Morgen in dem Versuchsraume in Freiheit gesetzt waren und während des Tages Gelegenheit zum Stechen gehabt hatten, oder wenn sie am Tage ausgeschlüpft waren und die Versuchsperson erst nachts den Raum betrat. Man kann aus diesen Ergebnissen ableiten, daß die Stegomyia, wenn sie jung ist und noch kein Blut gesogen hat, eben zu jeder Zeit sticht, daß aber nach der ersten Blutmahlzeit in der Folge nur nachts sticht. Gewisse Ausnahmen kommen vor, wie auch Marchoux und Simond[54b] selbst bemerken. Mit dieser Eigentümlichkeit der Stegomyia, nach dem ersten Blutsaugen fast ausschließlich in der Nacht wieder zu stechen, erklärt es sich, daß das Gelbfieber so gut wie ausnahmslos *nachts* erworben wird.*) Denn die Infektion kann ja nur erfolgen, wenn die Mücke durch erstmaliges Blutsaugen den Keim von einem Kranken in sich aufgenommen hat. Die seltene Übertragung beim

*) Der Umstand, daß die *experimentellen* Infektionen durch Ansetzen von Mücken am *Tage* stattfanden, kann m. E. nicht zum Beweis des Gegenteils verwertet werden. Es handelte sich dabei um künstlich geschaffene, nicht um natürliche Verhältnisse, wie in den vorher erwähnten Versuchen von Marchoux und Simond.

ersten Stich, welche lediglich durch eine hereditär infizierte Mücke zustande kommen kann, darf hier vernachlässigt werden. Bei großer Hitze und vorherigem Hungern der Stegomyia mag gelegentlich auch einmal eine Infektion am Tage stattfinden, das sind aber verschwindende Ausnahmen, welche nur die Regel von der nächtlichen Übertragung bestätigen. Man darf daher mit MARCHOUX und SIMOND[54b] annehmen, daß das Betreten von gelbfieberinfizierten Orten zwischen sieben Uhr morgens und fünfeinhalb Uhr nachmittags ungefährlich ist, bzw. daß die Ansteckung zwischen fünfeinhalb Uhr nachmittags und sieben Uhr morgens in der Regel erfolgt. Als hauptsächlichste Zeit für das Stechen der Mücken kommen nach den eben genannten Autoren die Stunden von fünf bis sieben und neun bis zehn Uhr abends, ein bis zwei Uhr nachts und weniger häufig die kurz vor Sonnenaufgang in Betracht. Das deutlichste Beispiel dafür, das die Infektion mit Gelbfieber zur Nachtzeit und nicht während des Tages erfolgt, liefern die Bewohner des bei Rio de Janeiro gelegenen, aber infolge seiner hohen Lage (ca. 800 m) und der dadurch bedingten niedrigen Temperatur stegomyiafreien Petropolis. Sie verbringen selbst bei ausgebreiteter Epidemie die Tagesstunden in Rio, ohne zu erkranken, nachmittags fahren sie wieder nach Petropolis hinauf. Sehr häufig aber erfolgt eine Erkrankung nach einer in Rio verbrachten Nacht.

Erwähnt sei noch, daß die Stegomyia in einer Nacht mehrere Male stechen kann. Man erkennt daraus, welches Unheil auch nur ein einziges infiziertes Insekt anzurichten imstande ist und daß die Erkrankung mehrerer Personen nicht durchaus auf Vorhandensein mehrerer infizierter Mücken schließen läßt.

Hat sich die Mücke mit Blut vollgesogen, so sucht sie einen stillen lichtgeschützten Winkel auf und überläßt sich dort der Verdauung. Oft findet man sie an dunklen Kleidern. Sodann schickt sie sich zur Eiablage an und bevorzugt zu diesem Zwecke das nächste erreichbare Wasser; nur wenn sie solches im Innern des Hauses nicht findet, begibt sie sich nach außen. Immer wählt sie Wasseransammlungen in der Nähe der menschlichen Ansiedlungen, einerlei ob sie rein oder schmutzig sind. Sie ist eben eine Hausmücke*) par excellence, die sich nicht ohne Not auf die Wanderschaft begibt. Dieses Haften am Hause bedingt den l o k a l e n C h a r a k t e r der Infektionsgefahr mit Gelbfieber und die bekannte Hartnäckigkeit der Infektion einer Lokalität, gegen welche man früher mit den alten (chemischen und mechanischen) Desinfektionsmethoden nichts ausrichten konnte, da sie den in den Mücken gewissermaßen beflügelten Keim nicht zu vernichten vermochten. Keine nur irgendwie zugängliche Wasseransammlung ist vor der Stegomyia sicher. Im Innern der Häuser muß man Spül- und Wasserabflüsse, Klosettwasserbehälter, Pflanzentopfuntersätze, Gefäße mit Wasserpflanzen, Spucknäpfe, Filter, Kühler u. dgl. als auf Larven verdächtig ansehen, sei die in ihnen enthaltene Wassermenge auch noch so klein und unsauber. Außerhalb der Wohnstätten bilden Dachrinnen mit ungenügendem Gefälle, Wasserbassins, Regentonnen, Springbrunnen, kleine Lachen und Gräben, weggeworfene Blechgeschirre und Konservenbüchsen, Tonscherben, angekalkte Flaschenstücke, die der Regen mit Wasser gefüllt hat, kurz alle erdenklichen Wasseransammlungen will-

*) Daher ist das Gelbfieber auch eine Krankheit der Städte, nicht des platten Landes.

kommene Brutstätten. In der Not suchen die Mücken auch tiefe ungenügend abgeschlossene Röhrenbrunnen auf — z. B. wenn sie bei organisierter Mückenvernichtung keine anderen Brutgelegenheiten finden. Selbst im kümmerlichen, sehr verunreinigten bei der Mückenvernichtung übersehenen Wasserreste eines Schleifsteins fand Verf. Larven und Puppen. Fern von menschlichen Ansiedlungen im Togo-Busch hat sie Verf. in Tümpeln u. dgl. stets vergeblich gesucht, obwohl andre Mückenlarven und Puppen dort vorhanden waren. FRANCIS[68] vermochte in Mobile nie Larven in ungepflasterten Straßenrinnsalen, sondern immer nur in künstlichen Wasserbehältern nachzuweisen. Auch in brackigem Wasser können sich Eier bis zum geflügelten Insekt entwickeln, nach Versuchen von MARCHOUX, SALEMBENI und SIMOND[48] geschieht dies, wenn der Gehalt an Meerwasser den an Süßwasser in einer Mischung beider nicht um $^1/_5$ übersteigt. In unverdünntem Meerwasser oder Salzlösungen über 1,5% gehen die eingebrachten Larven, bevor sie das Puppenstadium erreicht haben, zugrunde (OTTO und NEUMANN[53]). Verf. konnte Eier darin nicht ausschlüpfen sehen. In den Tümpeln der salzwasserhaltigen Lagunen Westafrikas fand Verf. auch bei größter Nähe von Eingeborenen- und Europäerniederlassungen niemals Stegomyialarven, während Anophelesbrut häufig vorkam. Dagegen beherbergten mit Regenwasser gefüllte Canoes ungeheure Mengen von Stegomyialarven. Einen ungünstigen Boden für das Gedeihen von Larven bietet ferner Seifenwasser, sobald die Verdünnung nicht zu groß ist. MARCHOUX, SALIMBENI und SIMOND[48] sahen Larven in Seifenlösungen (savon de Marseille) von 1 : 5000 und 1 : 10000 vor der Verpuppung zugrunde gehen, machen aber darauf aufmerksam, daß nach längerem Stehen die Alkaleszenz sinkt und es dann doch zur Entwicklung von Stegomyiabrut kommen kann.

Der Parasitologie der Stegomyia calopus haben besonders PARKER, BEYER und POTHIER[51], MARCHOUX, SALIMBENI und SIMOND[54], ROSENAU, PARKER, FRANCIS und BEYER[52] ihr Augenmerk zugewandt. Ein für das Gelbfieber spezifischer Befund ergab sich nicht, wohl aber wurden verschiedenartige Mikroorganismen, Hefen, Schimmelpilze, Gregarinen, Mikrosporidien gefunden. Bezüglich des Vorkommens einzelner war eine Abhängigkeit von der den Stegomyien gereichten Nahrung unverkennbar.

IV. Der Erreger.

Zahlreiche Forscher haben sich dem Problem der Entdeckung des Gelbfiebererregers gewidmet. Das Resultat dieser Untersuchungen war neben negativen Befunden eine große Zahl verschiedener Mikroorganismen, auf welche hier, da sie nur historisches Interesse haben oder keine Bestätigung fanden, nicht näher eingegangen werden soll.

Zuerst hat wohl GAMA LOBO[71] Anfang der siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts den Erreger entdeckt zu haben geglaubt. Der Befund zahlloser Pilze, die er in schwarzen erbrochenen Massen bei mikroskopischer Betrachtung fand, und deren Aussehen dem eines Kaktus ähnlich war, führte ihn zu der Meinung, daß das Gelbfieber durch die »opuncia mejicana«, ein Lebewesen, welches zur Familie der Bazillen gehört und im Fluß Jamapa lebt, erregt würde.

DOMINGOS FREIRE[72] beschrieb als Erreger einen auf allen Nährböden züchtbaren Mikrococcus (Cryptococcus xanthogenicus), der zunächst gelbes, dann schwarzes Pigment bildet. Er hat auch mittels abgeschwächter Kulturen desselben Schutzimpfungen auszuführen versucht.

FINLAY und DELGADO[73] züchteten aus Moskitos, die Gelbfieberkranke gestochen hatten, aus dem Blut, dem Inhalt von Vesikatorblasen, Schweiß, Tränenflüssigkeit und Urin solcher Kranken tetradenförmig liegende Kokken, welche in älteren Kulturen gelbes Pigment bildeten und glaubten damit den Erreger gefunden zu haben.

GIBIER[74] isolierte aus dem Magen- und Darminhalt einen kurzen krummen beweglichen Bazillus, welcher die Nährböden schwärzte.

Auch LE DANTEC[75] hat Bazillen gefunden, ebenso RICHARDSON[76]. RICHARDSONS Bazillen sind so unzulänglich beschrieben, daß sie überhaupt keine Beachtung gefunden haben. Der Befund von CORNIL und BABES*) (Diplokokken, in langen Ketten angeordnet) wurde nicht bestätigt.

CARMONA Y VALLE[77] glaubte die von ihm aus dem faulenden Rückstande des Urins von Gelbfieberkranken gezüchtete »Peronospora lutea« als Erreger ansprechen zu können (!).

LACERDA[78] erhielt aus Organen von Gelbfieberleichen einen Pilz, den er fungus febris flavae nannte und dem er eine ätiologische Bedeutung beilegte.

Alle diese Angaben, welche zum Teil auf völlig unzulänglichen und kritiklosen Unterlagen beruhten, sind schon von STERNBERG[79] bei einer Nachprüfung als wertlos für die Gelbfieberätiologie erkannt worden.

Über die von ihm auf sauren Nährböden aus Gelbfieberorganen gezüchteten Hyphomyceten drückt sich PAULSEN[80] selbst mit größter Reserve aus.

Später sind dann von STERNBERG[81], HAVELBURG[82] und SANARELLI[83] Bazillen isoliert. STERNBERG und HAVELBURG haben sich bald davon überzeugt, daß ihre coliähnlichen Bazillen als Erreger nicht in Betracht kommen, SANARELLI[84] dagegen und ein Teil seiner Anhänger verfechten noch immer die Pathogenität des »Bacillus icteroides«, ungeachtet der erdrückenden Beweise gegen seine Bedeutung. Von allen vermeintlichen Gelbfiebererregern hat dieser am meisten von sich reden gemacht. Der Bazillus ist ein kurzes 2—4 μ langes, oft gepaart auftretendes, bewegliches, polymorphes Stäbchen, das sich mit Anilinfarbstoffen leicht, nicht aber nach GRAM färbt. Er konnte in den Geweben von Gelbfieberleichen und dem Blut von Gelbfieberkranken in 13 Fällen siebenmal nachgewiesen werden, eine Zahl, die DURHAM[47] auf zweimal reduzierte. Agarkulturen sollten ein charakteristisches, von anderen Bakterien leicht unterscheidbares Wachstum bei einer bestimmten Versuchsanordnung zeigen (Kolonien ähnlich einem Siegelabdrucke). Reinkulturen erzeugten nach SANARELLI bei Versuchstieren, insbesondere Hunden, ein dem Gelbfieber klinisch wie anatomisch ähnliches Krankheitsbild und ließen Agglutination beim Zusatz von Gelbfieberrekonvaleszenten-Serum erkennen. Als endgültige Bestätigung betrachtete SANARELLI die Experimente an fünf Menschen, bei welchen intravenöse bzw. subkutane Injektion filtrierter und sicherheitshalber sterilisierter Bouillonkulturen »Gelbfieber« im Gefolge hatte.

Die blendende Beweisführung, mit der SANARELLI seine Unter-

*) Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc., 1883, 17. Sept.

suchungsergebnisse und das epidemiologische, klinische und anatomische Bild des Gelbfiebers in Einklang zu bringen wußte, veranlaßte zahlreiche Nachprüfungen. Sanarelli hat anfangs viele Parteigänger gefunden, die zu einer Bestätigung seiner Befunde gekommen waren, so Lutz[85], Lacerda[86] (welcher trotz seines Fungus febris flavae später ganz auf die Seite Sanarellis trat), Mendez und Ibanez[87], Mesa, Gutierez und Prieto[88], Pothier[89], P. E. Archinard, R. S. Woodson und J. J. Archinard[90], Hamilton[91], Horlbeck[92], Wasdin und Geddings[93], Fox[94], Gauthier[95], Mendoza[96], Terni[97], Bandi[98]. Aber auch Gegner entstanden ihm, insbesondere in Schülern Sternbergs. Reed und Carroll[99] konstatierten morphologische und biologische Übereinstimmung der Kulturen des Bacillus icteroides mit dem Bazillus der Schweinecholera von Salmon und Smith. Durham und Myers[47], Agramonte[100], Havelburg[101] und Otto[102] vermißten die Agglutination des Sanarellibazillus durch Serum von Gelbfieberkranken bzw. Rekonvaleszenten, wobei bemerkt sei, daß das Serum mit diesem Bazillus vorbehandelter Tiere das Agglutinationsphänomen selbst nach Einverleibung geringer Dosen in ausgesprochenster Weise zeigt und ein Verf. von Havelburg zur Verfügung gestelltes Originalserum aus Montevideo noch bis zu einer Verdünnung 1 : 5000 den Bazillus agglutinierte. Das charakteristische Wachstum, wie es Sanarelli so anschaulich beschreibt, vermißten u. a. Havelburg[103], Barrada[104], Otto[102]. Agramonte[105] hat bei 37 Gelbfieberfällen, in denen das Blut der Zirkulation direkt entnommen war, vergeblich nach dem Bacillus gesucht, er fand ihn bei 23 Leichen siebenmal, aber mit vielen anderen Bakterien vergesellschaftet, endlich traf er ihn bei 3 Leichen, die gar nicht an Gelbfieber gelitten hatten. Ebenso konnten Reed, Carroll, Agramonte und Lazear[43] bei 18 Kranken, die an Gelbfieber litten und 11 daran Gestorbenen niemals den Bacillus icteroides finden, auch Otto und Neumann[53] gelang der Nachweis in 16 bakteriologisch untersuchten Fällen (10 Kranke, 1 Rekonvaleszent, 5 Leichen) nicht. Tierinfektionen mit dem Originalbacillus Sanarelli ergaben bei der Autopsie nach Barrada[104], Havelburg[38] und Otto[102] keine Unterschiede gegenüber sonstigen durch andere Mikroorganismen erzeugten hämorrhagischen Septicaemien, dagegen konstant Milzschwellung, die beim Gelbfieber gerade fehlt. Auch die Unwirksamkeit des von Sanarelli empfohlenen Serums wurde nachgewiesen! Sanarellis Bacillus darf demnach als Ursache des Gelbfiebers nicht angesehen werden.

Die Widersprüche in den Untersuchungsresultaten der Anhänger und Gegner Sanarellis dürften sich aus sehr verschiedenen Gründen erklären, von denen nur genannt seien: Zeitpunkt der Blutentnahme (im zweiten Stadium der Krankheit sind Sekundärinfektionen häufig), Variabilität der coliähnlichen Mikroorganismen, welche man gelegentlich bei vorgeschrittener Erkrankung und in Leichen finden kann usw. Der von Durham und Myers[47] 1900 neu entdeckte, auf künstlichen Nährböden nicht züchtbare, aber in allen Leichen nachgewiesene Bazillus, welcher die Größe des Influenzabazillus haben soll, wurde von Laveran[106] und Otto und Neumann[58] nicht gefunden.

Auch die von Klebs[107] in zwei Fällen in der Leber, im Magen und Duodenum gesehenen runden und ovalen Gebilde, die er für Protozoen hielt, welche ursprünglich eine Gastroduodenitis verursachen, später in die Leber einwandern und Atrophie dieses Organs hervorrufen sollten, haben keine Bestätigung erhalten.

In neuester Zeit haben POTHIER, HUME, WATSON und CONRET[108] im Blute von etwa 50 untersuchten Gelbfieberkranken Zellen mit chromatinhaltigem Kern und neutrophilem granuliertem Protoplasma gefunden, die in Form und Größe variierten. Die kleinsten zeigten den doppelten Durchmesser eines Pneumococcus, die größten den vierten Teil des Durchmessers eines roten Blutkörperchens. Von einer Bestätigung ist Verfasser nichts bekannt geworden. Die Ergebnisse SCHÜLLERS[109], welcher auf zwei aus New Orleans stammenden Objektträgern, die mit Blut $39^1/_2$ St. nach Beginn der Krankheit bestrichen waren, den ganzen Entwicklungsgang des Gelbfiebererregers mit seinen verschiedenen Formen entdecken konnte, wird wohl niemand ernst nehmen. Ferner hat THAYER[110] Anfang 1907 in Schnitten aus den Organen eines am vierten Krankheitstage an Gelbfieber Gestorbenen innerhalb der roten Blutkörperchen amöbenähnliche Gebilde gefunden, welche er für den Fall, daß der Befund sich wiederholt, als Amoeba febris flavae bezeichnen möchte. Die in üblicher Weise (Alkohol, Xylol, Paraffin) angefertigten Schnitte waren mit einer Mischung von folgender Zusammensetzung gefärbt: Ammon. Kupferoxydlösung 10,0, Glyzerin 10,0, gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung 30,0. Die Größe der Gebilde war verschieden, die kleinsten hatten einen Durchmesser von 1—2 μ, die größten füllten die Erytrozyten bis auf einen schmalen Saum aus. Einige, besonders die in der Prostata, den Nieren und in den Darmwandungen frei angetroffenen Amöben zeigten Pseudopodien. Endlich ist soeben eine Mitteilung von STIMSON[111] erschienen, welcher bei einem Fall von Gelbfieber gelegentlich der Untersuchung von Gehirn, Leber, Herz und Nieren mittelst der LEVADITIschen[112] Methode in den Nieren wohl charakterisierte, undurchsichtig schwarze, in scharfem Kontrast zum umgebenden Gewebe stehende Gebilde fand, die stark an Spirochäten erinnerten. Die Enden waren oft in der Form eines Hakens zurückgebogen, die ganze Länge variierte bis zu 14 μ und mehr, die Breite war auf $^1/_6$ μ zu schätzen. Sie fanden sich nur in den Zellen und Lichtungen der Tubuli, nicht in den Blutgefäßen, Glomerulis oder im Zwischengewebe. In einigen Gesichtsfeldern waren sie nicht vorhanden, in anderen reichlich zusammengedrängt oder zerstreut. Eine andere untersuchte Niere, die nicht in Formalin, sondern Sublimatessigsäure fixiert war, ließ keine gefärbten Spirochäten erkennen, jedoch ungefärbte Gebilde, die an solche erinnerten. In einer vorschriftsmäßig gehärteten und gefärbten Malarianiere wurden die Organismen nicht gefunden. Der Autor will lediglich die Aufmerksamkeit auf diesen vereinzelten Befund lenken und empfiehlt den Namen (? Spirochaeta) interrogans wegen der Form eines Fragezeichens, welche die Organismen häufig darboten.

Während so auf der einen Seite positive Befunde erhoben wurden, fanden andere Untersucher weder im Blute noch in den Geweben der Kranken und Verstorbenen Kleinlebewesen, die als der gesuchte Erreger angesprochen werden konnten bzw. bewerteten sie allenfalls vorhandene Mikroorganismen als zufällige Beimengungen. Schon AGRAMONTE[113] erklärte, daß der Erreger noch der Entdeckung harre. REED, CARROLL, AGRAMONTE und LAZEAR[114] kamen zu dem gleichen Ergebnis. Sie bewiesen experimentell, daß er im Blut bzw. Serum der Kranken innerhalb der ersten drei Krankheitstage enthalten sein müsse, denn solches Blut oder Serum bewirkte, Gesunden eingespritzt, Erkrankung an Gelbfieber. Ja, sie vermochten auch mit Blutserum, das

durch sterilisiertes Wasser verdünnt und dann durch ein bakteriensicheres Berkefeld-Filter geschickt worden war, eine Infektion zu erzielen, nicht aber, wenn das Blut 10 Minuten auf 55° C. vorher erhitzt wurde. Sie schlossen daraus, daß der Erreger so klein sein müsse, daß er die Poren eines Bakterienfilters passieren könne und zu den »ultra mikroskopischen« Mikroorganismen gehören müsse, welche unsere optischen Hilfsmittel nicht zu erkennen gestatten.

Auch die Nachuntersucher kamen sämtlich zu dem gleichen Resultat. Marchoux, Salimbeni und Simond[48] vermochten trotz eingehender Studien weder im Moskito noch im Blute der Kranken den Erreger zu finden. Sie wiesen gleichzeitig nach, daß die von Beyer, Parker und Pothier[51] in der Stegomyia gesehenen und als Myxococcidium Stegomyiae bezeichneten Protozoen nicht als die gesuchten Erreger in Betracht kommen, sondern anderweitige Infektionen dieser Mücke darstellen, welcher Auffassung weiter Rosenau, Parker, Francis und Beyer[52] nach dem Ergebnis ihrer Nachprüfungen beitraten. Otto und Neumann[53] fanden in frischen am Tage wie in der Nacht entnommenen Blutproben, in gefärbten Blutpräparaten, sowohl der ersten als späterer Krankheitstage, im Leichenblut, endlich in Organteilen und Knochenmarkausstrichen nichts, was sie auf Grund der sonst bekannten Erfahrungen über Erreger von Infektionskrankheiten als spezifisch hätten annehmen können. Ebensowenig gelang es ihnen, in infizierten Stegomyien einen sicheren Anhaltspunkt für den Erreger zu finden. Sie haben auch mit dem von Siedentopf und Zsigmondy[115] angegebenen Instrument, welches ultramikroskopische Teilchen sichtbar macht, im Blutserum und der Lumbalflüssigkeit — diese war wegen ihrer chemischen und physikalischen Beschaffenheit (Armut an Eiweiß und Salzen) zur Untersuchung geeigneter als das Blutserum — vergeblich nach dem Erreger gesucht und die Bedeutung kleinster beweglicher Körperchen, die sie bei Gelbfieberkranken beobachteten, wegen deren Vorkommen auch bei Pockenkranken und Gesunden und der Unmöglichkeit einer Differenzierung unentschieden lassen müssen.

Über die Gestalt und das Aussehen des Erregers wissen wir also bis heute gar nichts. Daß er ganz außerordentlich klein sein muß, beweist seine Filtrierbarkeit durch engste Bakterienfilter; während Marchoux, Salimbeni und Simond[48], welche mit unverdünntem Serum arbeiteten, das Passieren des Erregers durch ein Chamberlandfilter F nachweisen konnten, schien derselbe das viel engere Filter B nicht zu durchdringen, da eine Erkrankung nach der Injektion ausblieb — allerdings konnte die Empfänglichkeit der betreffenden Versuchsperson nicht festgestellt werden. Rosenau, Parker, Francis und Beyer[52] haben gerade diesen Versuch (mit unverdünntem Serum) nicht nachgeprüft, sie konnten aber beweisen, daß der Erreger, bei Verdünnung des Serums zu gleichen Teilen mit physiologischer Kochsalzlösung, auch durch Chamberland B hindurchgeht. Sie haben ferner gezeigt, daß ein solches Filter auch feinste, mikroskopisch wohl erkennbare, ja auch bei größerer Menge des Filtrates makroskopisch durch Dunkelfärbung sichtbare Kohlepartikelchen passieren läßt, welche bei der Untersuchung mit dem Mikroskop lebhafte Brownsche Molekularbewegung aufwiesen. Dieses Ergebnis beweist, wie Marchoux[116] hervorhebt, daß Beweglichkeit der Bakterien nicht länger als ein indispensabler Faktor für das Passieren durch Porzellan-

filter gelten darf. Außerdem geht klar daraus hervor, daß Kleinlebewesen, welche solche Filter zu durchdringen vermögen, nicht durchaus so klein sein müssen, daß sie für unsere optischen Hilfsmittel nicht mehr erkennbar sind.

Die Vermutung, daß die Erreger des gelben Fiebers Spirochäten sein könnten, hat zuerst SCHAUDINN[117] geäußert. Im Verlauf der Entwicklung dieser Protozoen werden so enorm kleine Formen gebildet, daß deren Passage auch durch ein Bakterienfilter wohl denkbar ist. Andererseits könnten sich in einem anderen Entwicklungsstadium deutlich sichtbare Formen finden, die aber beim Gelbfieber noch nicht als spezifisch erkannt wären. MARCHOUX und SIMOND[54a] neigen der Annahme zu, daß der Erreger unter den Spirillen zu suchen wäre und beziehen sich dabei auf gewisse Charaktere der Krankheit und Analogien bezüglich der Übertragung mit einigen Spirillosen, wie z. B. Recurrens und Hühnerspirillose. Sie betonen namentlich den Umstand, daß bei der Übertragung letzterer Erkrankung durch Argas miniatus gleichfalls eine bestimmte Temperaturhöhe im Augenblicke der Infektion nötig sei und Transport der infizierten Überträger in solche Gegenden, wo die Nachtmittel zu niedrig sind, die Seuche dort nicht einzuführen vermöge (z. B. Petropolis).

Der Versuch, den Erreger auf künstlichen Nährböden zu züchten, ist auch in neuerer Zeit — nach Feststellung seiner außerordentlichen Kleinheit — gemacht worden. So anläßlich der Ergebnisse NOVYS[118] mit Trypanosomen von ROSENAU und GOLDBERGER[62] auf Kondenswasser von Blutagar, zu dessen Herstellung teils das Blut von Kaninchen, teils das gelbfieberempfänglicher Menschen gedient hatte. Das Blut wurde bei einigen Versuchen auch defibriniert. Die Nährböden wurden mit 1—2 Tropfen Blut aus der Armvene von typischen Fällen im Frühstadium beschickt. In einer anderen Versuchsreihe wurde solches Blut sofort oder nach vorherigem Defibrinieren mit abgekühltem Agar gemischt. Die Kulturen hielt man bei 37° oder Zimmertemperatur, von letzteren einige im Dunkeln, andere dem Lichte ausgesetzt. Im hängenden Tropfen und in Ausstrichpräparaten sahen die Autoren alle möglichen Körperchen, z. T. mit sehr lebhafter BROWNscher Molekularbewegung, sie hielten diese sämtlich für Kunstprodukte, die meist von den zelligen Elementen des Blutes herrührten.

Ein besseres Resultat hatten MARCHOUX und SIMOND[54a], welche sich zwecks Herstellung eines aktiven Serums größere Mengen des Erregers zu verschaffen und nach vergeblichen Züchtungsversuchen in vitro eine Kultur »in vivo«, d. h. im Mückenkörper versuchten. Von dem Gedanken ausgehend, daß der Keim aus dem Moskito möglicherweise unter derselben Form herausginge, in der er hineingelangt war, zerrieben sie lebende, vor Wochen infizierte Stegomyien mit Zucker und etwas Kochsalzlösung. Die rasch zubereitete Mischung wurde sofort anderen Stegomyien vorgesetzt, welche seit 2 Tagen gefastet hatten. Diese stürzten sich sogleich darauf. 16 und 18 Tage später ließ man 3 bzw. 2 der Stegomyien einen Menschen stechen. Er erkrankte an einem wohl charakterisierten Gelbfieberanfall 12 Tage nach den ersten, 10 Tage nach den zweiten Stichen! Für weitere Passagen stand nur noch 1 Moskito zur Verfügung, er wurde in der gleichen Weise zur Infektion 25 weiterer Stegomyien verwandt, letztere wurden sodann wieder zerrieben und 200 Stegomyien dargeboten, von diesen endlich 25 zur 4. Passage geopfert, während 10 zu einem Infektions-

versuch am Menschen dienten. Letzterer hatte kein Resultat. Die Experimentatoren erklären dies Ergebnis selbst damit, daß die Kulturen von der 2. Passage ab steril waren, ohne daß dies bemerkt werden konnte, möglicherweise hatte der Umstand mitgewirkt, daß die 2. Passage von einem einzigen Insekt herrührte und die Verdünnung des Giftes zu groß gewesen war. Endlich war auch die Jahreszeit wenig günstig. Analog dem Fehlschlagen der Infektion von Hühnern mit Spirillen durch Argas miniatus, wenn die Überträger bei 20° und darunter gehalten werden, könnte auch die Infektion durch die Mücken ausgeblieben sein, wie auch alle Infektionsversuche mit Stegomyien, die bei einer Temperatur von 20° aufbewahrt waren, erfolglos blieben. Ob Verbringen dieser Mücken in den Brutschrank ihnen — wie es für Argas miniatus nachgewiesen wurde — die Infektionsfähigkeit wiedergab, konnte wegen mangelnder Versuchsobjekte nicht festgestellt werden.

Versuche von Guiteras[49], den Übergang der Erreger von einer Mücke auf die andere künstlich herbeizuführen, sind fehlgeschlagen. Nichtinfizierte Stegomyien, die er in einen Käfig gesetzt hatte, in welchem infizierte aufbewahrt worden waren, übertrugen die Krankheit nicht. Dagegen beweist das positive Ergebnis von Marchoux und Simond*), welche durch hereditär infizierte Mücken Gelbfieber hervorrufen konnten, daß der Erreger auf die Nachkommenschaft der Mücke übergehen kann, wodurch scheinbar seine Virulenz abgeschwächt wird. Eine Steigerung der Virulenz scheint einzutreten, wenn infizierte Stegomyien hohen Temperaturen (28—30°) ausgesetzt bleiben und je längere Zeit nach dem Saugen am Kranken verflossen ist.

Über die sonstigen biologischen Eigenschaften des Erregers sind unsere Kentnisse noch recht dürftig. Wir wissen nur, daß er vom 4. Krankheitstage ab aus dem Blute verschwunden ist, daß nur 5 Minuten langes Erhitzen des Blutes bei 55° zu seiner Abtötung genügt, daß er, wenn das ihn enthaltende Serum der Kranken bei Luftzutritt und Laboratoriumstemperatur (24—30°) aufbewahrt wird, nach 48 Stunden zugrunde geht, während er sich im defibrinierten Blute unter Luftabschluß durch Vaselineöl wenigstens 5 Tage hält, nach 8 Tagen aber gleichfalls abgestorben ist (Marchoux, Salimbeni und Simond[18]). Alle diese Resultate waren nur durch Versuche am Menschen erreichbar, ein Umstand, der ihre geringe Anzahl wohl erklärt. Wie das rapide Verschwinden des Erregers aus der Zirkulation zustande kommt, was aus dem Erreger wird, welchem Schicksal er verfällt, wenn er einem Immungewordenen wiederum durch Mückenstich oder Injektion, die erfahrungsgemäß dann keine Erkrankung nach sich zieht, einverleibt wird, ist bis jetzt völlig unbekannt.

V. Immunität, Disposition und ihre Beziehungen zur Epidemiologie.

Über das Wesen der örtlichen, zeitlichen und individuellen Disposition und Immunität, welche, wie bei anderen Infektionskrankheiten, so auch beim Gelbfieber in die Erscheinung tritt, war man bis vor kurzem größtenteils auf Vermutungen angewiesen. Jetzt sind wir durch

*) Vgl. S. 4.

die Kenntnis von der alleinigen Übertragung durch Stechmücken — soweit bekannt nur Stegomyia calopus — in der Lage den größten Teil der hierher gehörigen Fragen richtig erklären zu können. Von diesem Standpunkt aus muß an die Erläuterung der einzelnen Faktoren herangegangen werden, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß sie nicht scharf voneinander zu trennen sind.

Eine angeborene individuelle Immunität gegen Gelbfieber, wie sie früher fast allgemein für die Neger — auch die in der Gelbfieberzone nicht akklimatisierten — und für einzelne Angehörige der weißen Rasse auch von DE GOUVEA[119] angenommen wurde, existiert nach den neuesten Untersuchungen nicht. Wir wissen, daß die von den Vereinigten Staaten während des spanisch-amerikanischen Krieges nach Kuba geschickten schwarzen Soldaten von der Krankheit genau so betroffen wurden wie Weiße; auch die schon früher berichtete Sterblichkeit der schwarzen Bevölkerung in den Epidemien von New Orleans, Memphis und Granada (MEURTRY[120]), von Sorocaba in Brasilien (FERREIRA[121]) und anderen Plätzen, auch der afrikanischen Westküste, mußte diese alte irrige Anschauung definitiv beseitigen. Immunität verleiht nur die durchgemachte Erkrankung. Alle Personen, welche gegen Gelbfieber refraktär sich erweisen, haben mit Sicherheit früher einen Anfall überstanden, sei es in frühester Jugend oder später in einer unerkannt gebliebenen Form. Im allgemeinen hat ein Anfall, wie auch die experimentellen Infektionen lehren, dauernde Immunität zur Folge, allerdings scheint dies nach den Beobachtungen von MARCHOUX und SIMOND[54b] nur für abermalige schwere Erkrankung zu gelten, während leichte und darum der Diagnose entgehende Neuerkrankungen häufiger vorkommen als man bisher annahm. Die Autoren vermochten solche Fälle in Rio de Janeiro aufzufinden. Die Immunität ist also nicht immer eine absolute, sondern zuweilen eine relative. Sie kann ausnahmsweise völlig verloren gehen und die Krankheit in tödlicher Form wieder erscheinen, in der Regel sind aber die etwa auftretenden späteren Erkrankungen von gutartigem Charakter und tragen zur Festigung der Immunität bei. Am bekanntesten ist der Verlust der Immunität durch längere Abwesenheit von Gelbfieberorten, woraus eben hervorgeht, daß zur dauernden Erhaltung der Nichtempfänglichkeit eine öftere Zuführung des Infektionsstoffes notwendig erscheint. Die durch längeren Aufenthalt in einem Gelbfieberlande erworbene Immunität, welche früher mit »Akklimatisation« erklärt wurde, ist natürlich auch nur durch einen überstandenen Anfall zustande gekommen. Sie ist um so größer, je länger die betreffende Person in der Gelbfieberzone weilte, und ganz besonders groß, wenn eine oder mehrere Epidemien glücklich überstanden wurden.

Wenn unter gleichen Voraussetzungen Weiße eher als Neger, Europäer aus dem Norden (Schweden, Norweger, Russen) häufiger als Angehörige der lateinischen Rasse erkranken, und die Empfänglichkeit als direkt proportional der Helligkeit der Hautfarbe erachtet wurde, so liegt dies nach MARCHOUX und SIMOND[54c] daran, daß die Stegomyien die Haut des Weißen der des Schwarzen vorziehen — wovon man sich übrigens beim Ansetzen von Mücken leicht überzeugen kann —, und daß sie überhaupt eine blutreiche Haut bevorzugen. Ein auffälliges völliges Verschontbleiben der Neger muß stets darauf zurückgeführt werden, daß sie von einem endemischen Gelbfieberherd stammen. Übrigens sind genaue klinische Beobachtungen über den Verlauf der Krank-

heit beim Neger nur äußerst spärlich in der Literatur niedergelegt. Die Schwierigkeit, leichte, abortive Anfälle bei denselben festzustellen,

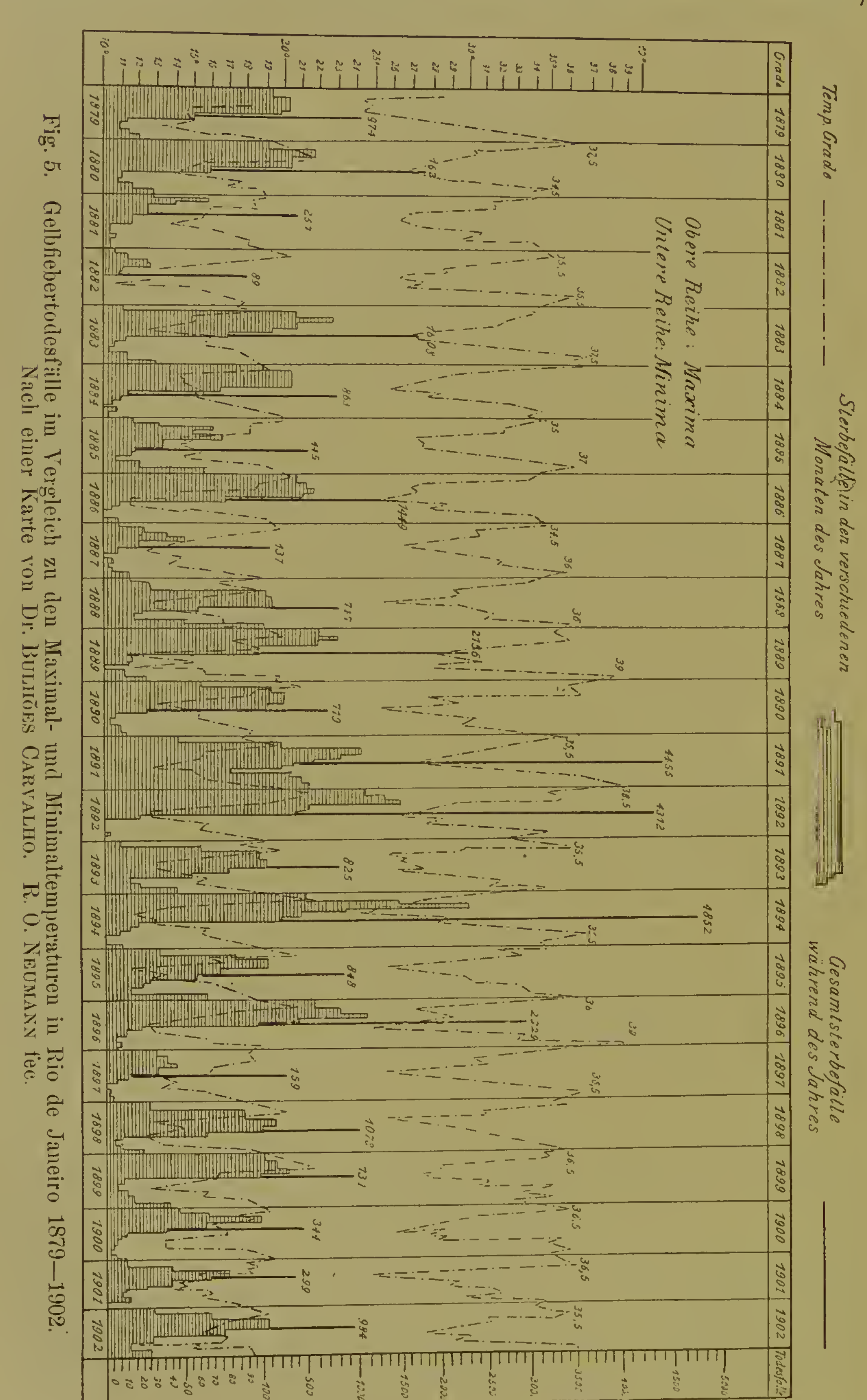


Fig. 5. Gelbfiebertodesfälle im Vergleich zu den Maximal- und Minimaltemperaturen in Rio de Janeiro 1879—1902. Nach einer Karte von Dr. Bulhões Carvalho. R. O. Neumann fec.

ist aus verschiedenen Gründen noch weit größer als bei Weißen, schon weil das Auftreten eines Ikterus, zu dem der Neger bei allen möglichen Erkrankungen neigt, nicht viel beweist. Weitere Untersuchungen scheinen mir noch über die Frage nötig, ob das Verhalten des Gelbfiebers bei den Schwarzen bezüglich seiner Bösartigkeit nicht doch gegenüber dem bei den anderen Rassen beobachteten insofern eine Verschiedenheit zeigt, als zwar bei den Negern die Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion an und für sich keine größere ist, schwerer tödlicher Verlauf aber doch im Verhältnis zu leichter Erkrankung zurücktritt.

Ein Unterschied der Lebensalter im Befallenwerden besteht nicht. Wenn er früher angenommen wurde, so hat man übersehen, daß die Kinder, deren wachsender Organismus mächtige Verteidigungsmittel besitzt, die Krankheit in leichter unerkennbarer Form durchmachen und daß diese nur dann manifest wird, wenn schwarzes Erbrechen eintritt. Sie werden also schon in frühester Jugend immunisiert. Den gutartigen Verlauf des Gelbfiebers im frühen Kindesalter haben Statistiken von von J. M. Texeira[122] und Carvalho[123] erwiesen. So erklärt es sich, daß die Erwachsenen der eingeborenen Bevölkerung an endemischen Herden bei epidemischem Aufflackern verschont bleiben, während die Fremden zahlreich zum Opfer fallen unter Bevorzugung des höheren Lebensalters. Allerdings kommen Ausnahmen vor, in denen auch die Kinder schwer heimgesucht werden; hierfür kann man mit Marchoux und Simond[54c] als Erklärung annehmen, daß bei der Schwere der Erkrankung nicht nur die Resistenz des befallenen Organismus, sondern auch die Virulenz des unbekannten Erregers eine Rolle spielt. Im allgemeinen ist aber die Sterblichkeit der Kinder sehr gering, am geringsten im ersten Lebensjahre, auch vom 2—7. Jahre ist sie noch sehr unbedeutend, hernach steigt sie an. Dafür, daß tatsächlich bei obigen Statistiken, welche von Marchoux und Simond[54b] zitiert werden, die Gelbfiebersterblichkeit als solche richtig bewertet ist, spricht der Umstand, daß z. B. in Rio de Janeiro in den letzten 15 Jahren die allgemeine Kindersterblichkeit durch die Gelbfieberepidemien nicht beeinflußt wurde.

Die Berufe zeigen insofern eine Verschiedenheit in der Disposition, als solche, bei denen nachts gearbeitet werden muß, höhere Erkrankungsziffern liefern, so Bäcker, Heizer, Maschinisten. Abgesehen davon, daß die infizierte Stegomyia fast ausschließlich nachts sticht, kommt hier noch die höhere Temperatur der Arbeitsstätten, welche die Anwesenheit und Stechlust der Mücken begünstigt, in Betracht.

Eine gewisse zeitliche Disposition läßt das Gelbfieber insofern erkennen, als es gerade in den Monaten, während derer die Temperatur am höchsten steigt, in gehäuftem Maße auftritt. Als Beispiel sei Brasilien gewählt, wo die heiße Zeit sich vom November bis zum Februar erstreckt. Die nebenstehende Tabelle (Fig. 5) nach Bulhões Carvalho lehrt, daß im großen und ganzen mit dem Steigen und Fallen der Temperatur auch die Zunahme und Abnahme des Gelbfiebers Hand in Hand geht, entsprechend der uralten Erfahrung, daß mit dem Steigen der Temperatur der Anstieg einer Epidemie, mit dem Sinken ein Nachlaß beobachtet wurde. Die höchsten Temperaturen fallen in die Monate Oktober bis Januar, den dortigen Sommer. Die meisten Krankheitsfälle und die größte Sterblichkeit sind zu derselben Zeit zu verzeichnen. Die niedrigsten Temperaturen treten vom Mai bis September ein, in welcher Zeit stets ein Rückgang der Krankheit sich zeigt.

Nur ganz ausnahmsweise in den berüchtigten Jahren von 1891 bis

1892, in welchen wahrscheinlich eine ungeheure Masse infizierter Stegomyien vorhanden war, trat auch in den dortigen Wintermonaten das Gelbfieber nicht zurück.

Sank die Temperatur unter 13°, dann erlosch das Gelbfieber, um bei einer Mindestmitteltemperatur von 20° C. wieder von neuem auszubrechen.

Die Maxima (Oktober bis Januar) bewegen sich von 24,5—39°, die Minima (Mai bis September) von 11,2—21,5°. Erstere sind für die Entwicklung der Stegomyia calopus außerordentlich günstig, daher auch die Zunahme des Gelbfiebers. Während der Periode der niedrigen Temperatur von Mai bis September, dem Winter der südlichen Hemisphäre, wird die Entwicklung unterbrochen oder stark verzögert, daher das Zurückgehen der Krankheitsfälle.

Auch atmosphärische Niederschläge fördern eine Epidemie, wenn sie nicht allzu reichlich sind: sie vermehren die Brutgelegenheiten für Mücken, andererseits werden aber beim Herabstürzen großer Wassermassen oder bei andauerndem Regen Larven und Eier hinweggeschwemmt. Der Zeitpunkt des Beginnes und Endes der Regenzeit pflegt deshalb auch mit der größten Ausdehnung einer Epidemie zu koinzidieren; im Gegensatz dazu werden bei großer Dürre die Stegomyien seltener und damit geht auch die Zahl der Erkrankungen zurück.

Die örtliche Disposition ist in allererster Linie gleichfalls von der in der betreffenden Gegend herrschenden Temperatur abhängig. Sobald sich die letztere innerhalb der für das Gedeihen der Stegomyia calopus notwendigen Wärmehöhe hält, besteht auch eine Disposition für Gelbfieber, ganz besonders dann, wenn die Mücke dort vorkommt. Immun sind dagegen alle Orte, wo die Nachtmittel unter 22° bleiben, z. B. Petropolis bei Rio de Janeiro (etwa 800 m hoch). Im allgemeinen ist die Disposition der Temperaturhöhe und speziell auch dem Verweilen der Temperatur oberhalb der bestimmten Grenze direkt proportional. An der Küste und Flüssen gelegene Plätze galten früher allein als der Krankheit zugänglich. Wir wissen aber jetzt, daß das Gelbfieber mit der Verbesserung der Kommunikationsmittel und der Ausdehnung des Verkehrs auch an Orte gelangt ist, die hoch und weit ab vom Meere oder von Strömen liegen (St. Paulo, Campinas u. a.). Wenn die am Wasser gelegenen Örtlichkeiten von der Seuche bevorzugt werden, so hat die feuchte Atmosphäre, der man ehemals eine wichtige Rolle zuschrieb, gewiß nur wenig damit zu tun. Vielmehr kommt hier die gewöhnlich hohe Temperatur der Küstenniederungen, welche die Ausbreitung der Stegomyia fördert, ferner der Verkehr in Betracht, durch den einerseits die Einschleppung des Erregers erleichtert ist, andererseits das geeignete Menschenmaterial — disponierte Personen — herangebracht wird. Immerhin darf daraus nicht geschlossen werden, daß der Feuchtigkeitsgehalt der Luft gar keinen Einfluß hätte. Nach SIMOND[124] soll in Dakar, wo die Temperatur das ganze Jahr der Stegomyienentwicklung günstig ist, die Mücke während der durch ungewöhnliche Trockenheit ausgezeichneten Perioden verschwinden. Auch HOWARD[158] fand Stegomyien in den Vereinigten Staaten nur dort, wo das Klima nicht zu trocken ist.

Die Vorliebe des Gelbfiebers für Schiffe, an der nicht zu zweifeln ist, hat in neuerer Zeit ganz wesentlich abgenommen, weil die hölzernen, unzweckmäßig gebauten Segler, in denen für Ventilation, Belichtung und Reinlichkeit so wenig Sorge getragen war, immer mehr aus dem Verkehr geschwunden sind; die auf ihnen befindlichen Wasserfässer, das

Bilgewasser, waren vortreffliche Brutstätten, wie z. B. FONSSAGRIVES[125] schildert.

Die früher so unerklärliche Tenazität des Keimes an bestimmten Orten, einzelnen Häusern oder Zimmern, gewissen Schiffskammern u. dgl. beruht nicht auf einer lokalen undefinierbaren Prädisposition, sondern auf den Lebensgewohnheiten der Mücken, welche einem »Standwild« vergleichbar, ihre Aufenthaltsstätte nur ungern verlassen. Warme und dunkel gelegene Räume sind ihre Lieblingsstätten. In Rio de Janeiro braucht man nur einen Blick in die zahlreichen nach portugiesischer Art gebauten, sehr tiefen Häuser zu tun, um die früher so ausgedehnte Infektion der Stadt zu verstehen: die als Schlafgemach dienenden Räume liegen in den alten Häusern meist in der Mitte und erhalten Luft und Licht nur in dürftiger Weise von den vorn und hinten anstoßenden Zimmern. Noch günstiger gestalten sich die lokalen Verhältnisse für das Gelbfieber, wenn die Stegomyiavermehrung außerdem durch geeignetes Nährmaterial gefördert wird — so zuckerhaltige Substanzen*) — wie z. B. in Brauereien, Bäckereien, Zuckersiedereien. OTTO und NEUMANN[53] fanden in Rio de Janeiro bei Besichtigung einer Brauerei, in deren unmittelbarer Umgebung Gelbfieberfälle aufgetreten waren, Unmengen von Stegomyien. In Campinas ging nach STRAIN[34] die große Epidemie des Jahres 1889 von einer Bäckerei aus.

Mit der Entfernung oder Verminderung der Stegomyien ändert sich auch die lokale Disposition eines Ortes. In Campinas und anderen Städten der Provinz St. Paulo trat mit Assanierung durch Beseitigung von Wasseransammlungen (Schließen alter Zisternen), welche den Mücken zur reichlichen Vermehrung Gelegenheit gegeben hatten, auch das Gelbfieber zurück, nachdem es zuvor allen anderen hygienischen Maßnahmen getrotzt hatte. Auch bei der letzten großen Epidemie in New Orleans 1905 bewirkte nach BOYCE[126] das »Ölen« und Bedecken der Zisternen mit mückenzutrittverhinderndem Stoffe, daß die Seuche sich nicht weiter ausdehnte. Die örtliche Prädisposition gewisser Teile der Altstadt erklärte sich durch die gerade dort besonders reichlichen Larvenherde.

Endlich kann eine örtliche Disposition durch scheinbar terrestrische Veränderungen schwinden oder wenigstens außerordentlich zurückgehen, während in Wirklichkeit andere Faktoren in Betracht kommen. Die auffällige Besserung des Gesundheitszustandes von Santos seit Vollendung der Hafenanlagen ist wohl weniger auf Beseitigung der Sümpfe und dadurch verminderte Stegomyienplage — die Stegomyia ist ja ein »Haustier« — als vor allem auf ein Nachlassen der Immigration europäischer Arbeiter, also gelbfieberempfänglicher Personen, zurückzuführen.

Epidemisch kann das Gelbfieber überall auftreten, wo Stegomyia calopus vorkommt. Ein endemischer Herd wird sich aber nur bilden können, wenn die Stegomyien das ganze Jahr hindurch vorhanden sind und nicht während eines Teiles desselben, infolge länger anhaltenden Heruntergehens der Mitteltemperatur unter die zu ihrer Erhaltung erforderliche Grenze, verschwinden. Das kurze Verweilen des Erregers im menschlichen Blute und die unter natürlichen Verhältnissen nicht sehr lange Lebensdauer der einzelnen Stegomyia verlangen eine kontinuierliche Weiterverbreitung, falls der Erreger nicht aussterben soll. Daher konnten nur diejenigen vom Gelbfieber heimgesuchten Orte en-

*) Daher auch die so oft konstatierte Übertragung des Gelbfiebers durch Zuckerschiffe aus Amerika.

demische Herde werden, an denen die Temperaturmittel und Feuchtigkeitsverhältnisse ununterbrochen das Gedeihen der Mücke gestatteten: so Havanna, Rio de Janeiro u. a. In dem früher so oft gelbfieberinfizierten New York konnte die Seuche aber nie dauernd festen Fuß fassen, da die Stegomyien dort zur Winterszeit sämtlich eingehen und ihr Wiedererscheinen im Sommer jedesmal eine Neueinschleppung voraussetzt, welche übrigens durch Schiffe nach den Beobachtungen von CARTER[127], GRUBBS[128] und SOUCHON[129] nicht selten erfolgt.

Der Forterhaltung des Infektionsstoffes an den endemischen Herden dienen zum Teil hereditär infizierte Stegomyien, ferner die dort eintreffenden Fremden, andererseits von den durchweg »geimpften« Eingeborenen die seltenen Fälle der Rezidive, vor allem aber die Neugeborenen*). Letztere bilden den wichtigsten Faktor, worauf zuerst MARCHOUX und SIMOND[54c] die Aufmerksamkeit gelenkt haben, deren eingehenden Ausführungen wir eigentlich erst die Aufklärung der früher so dunklen Verhältnisse der Endemizität verdanken. Das Gelbfieber erhält sich jahraus jahrein an solchen Stätten und seine Existenz tritt meist erst in die Erscheinung, wenn nichtimmune Personen, die dorthin gelangten, plötzlich ergriffen werden. Charakteristisch für solche Orte ist es, daß diese Opfer die einzigen bleiben und die übrige Bevölkerung verschont wird. Dies ist namentlich an Plätzen der afrikanischen Westküste beobachtet und hat dazu geführt, daß von einigen Seiten die Identität der eingetretenen völlig sporadisch gebliebenen Erkrankungen mit Gelbfieber bezweifelt wurde, weil die Krankheit sich dann doch hätte weiter verbreiten müssen, eine Einschleppung auch nicht nachweisbar war. Der oben beschriebene Modus der Erhaltung des Erregers und die Erkenntnis, daß der Neger ebenso empfänglich für die Infektion mit Gelbfieber ist wie der Weiße, haben uns das Verständnis für jene ehedem unklaren Dinge gebracht.

VI. Krankheitsbild.

Wie bei anderen Infektionskrankheiten so vergeht auch beim Gelbfieber vom Augenblick des Eindringens der Erreger in den Körper bis zum Auftreten der ersten ausgesprochenen Krankheitserscheinungen eine gewisse Zeit, die Inkubationsperiode. Die Kenntnis der Dauer dieses Prodromalstadiums ist deshalb wichtig, weil sie unter Umständen einen Rückschluß auf den Ort, wo die Infektion vor sich ging, gestattet, andererseits aber auch bei krankheitsverdächtigen Personen annähernd die Zeit bestimmen läßt, innerhalb derer ein Manifestwerden der Krankheit zu erwarten ist. Und der letztere Punkt hat deswegen große praktische Bedeutung, weil er uns einen Anhalt dafür gibt, wie lange solche Personen, die sich an einem infizierten Orte aufgehalten haben, für die öffentliche Gesundheit eine Gefahr bilden.

Bezüglich der Dauer der Inkubationszeit, die früher lediglich nach den Angaben der Kranken und Irrtümer nicht ausschließenden

*) MARCHOUX und SIMOND[54c] weisen bezüglich des Vorkommens sporadischer Fälle unter den Kindern an endemischen Herden auf eine Krankheit hin, die in Guadeloupe und auf anderen Antillen beobachtet wird. Sie tritt bei Kindern und im Jünglingsalter auf und ist in schweren Fällen durch schwarzes Erbrechen charakterisiert. Im Gegensatz zu DUTROULEAU, GUESDE und VIALA halten MARCHOUX und SIMOND diese Krankheit für identisch mit Gelbfieber.

Nachforschungen über den Aufenthaltsort eruiert werden konnte, sind wir durch die experimentellen Infektionen jetzt genau orientiert. Nach den Beobachtungen der amerikanischen Kommission[130] auf Kuba betrug sie, einerlei ob die Infektion durch Blutserumeinspritzung oder den Stich infizierter Stegomyien erfolgt war, zwischen 41 Stunden und 5 Tagen 17 Stunden. Nach PARKER, BEYER und POTHIERS[51] Versuchen betrug sie 74 Stunden, nach denen von BARRETO, DE BARROS und RODRIGUEZ[50] 3 Tage. ROSENAU, PARKER, FRANCIS und BEYER[52] kamen zu dem Ergebnis, daß die Inkubationszeit nach Mückenstich in der Regel 3, bisweilen 5 Tage beträgt (nur in einem Falle erkennen sie 6 Tage 2 Stunden an), nach Blut- oder Blutseruminjektion aber weniger Regelmäßigkeit bietet und bis auf 12 Tage 18 Stunden verlängert sein kann. CARTER[44] hatte früher 1—7 Tage auf Grund epidemiologischer Beobachtung angegeben. MARCHOUX und SIMOND[54a] konstatierten bei experimenteller Infektion meist 3 Tage und etliche Stunden, haben aber darauf aufmerksam gemacht, daß die Inkubationszeit bis auf 13 Tage nicht nur bei experimenteller, sondern auch natürlicher Übertragung ausgedehnt sein kann[48]. MARCHOUX[131] hat auch die hiergegen gemachten Einwände von ROSENAU, PARKER, FRANCIS und BEYER[52] zurückgewiesen.

Während dieser Zeit treten subjektive Symptome nicht in den Vordergrund. Wenn sie vorhanden sind, bestehen sie in allgemeinem Unbehagen, Mattigkeit, Appetitmangel, Schwindelgefühl, Eingenommensein des Kopfes, Gliederschmerzen u. dgl. Als Regel kann man einen plötzlichen Beginn der Krankheit mitten aus vollem Wohlsein heraus mit einem mehr oder weniger heftigen Schüttelfrost betrachten, währenddessen die Temperatur rasch ansteigt, um sofort oder bisweilen erst in den nächsten 2—3 Tagen ihren höchsten Stand (40° und darüber hinaus) je nach der Schwere der Erkrankung zu erreichen. Mit der Temperatursteigerung erfolgt eine Steigerung der Frequenz des harten und vollen Pulses. Die Pulszahl steigt auf 100—110, selten bis 130 in der Minute, sie sinkt hierauf beständig ab, auch wenn die Temperatur noch weiter in die Höhe geht, so daß ein gewisses Mißverhältnis zwischen Temperaturhöhe und Pulsfrequenz resultiert, welches für das Gelbfieber als charakteristisch angesehen werden kann.

Die Patienten machen von vornherein einen schwerkranken Eindruck. Sie klagen über sehr heftige Kopfschmerzen namentlich in der Stirngegend, ferner über Schmerzen in der Lendengegend und hier so konstant, daß die Krankheit nach ihnen im französischen Westindien den Namen »coup de barre« erhalten hat. Dabei bemächtigt sich der Kranken große Unruhe, sie werden ängstlich, werfen sich herum, das Sensorium bleibt aber in der Mehrzahl der Fälle auch während des späteren Krankheitsverlaufes frei. Besonders auffällig ist das Aussehen des Gesichtes, es ist eigentümlich gerötet, gedunsen, die Konjunktiven zeigen Injektion, so daß es mit dem eines Trunkenen verglichen werden kann. Die Kranken verbreiten mit der Exspirationsluft einen eigentümlichen Geruch, der als aashaft, faulig u. dgl. bezeichnet wird, mehr aber, wie FERRARI[132] mit Recht meint, an den Geruch erinnert, den man in einem Schlächterladen, wo frisch geschlachtetes Fleisch aushängt, bemerkt. Man vergißt diesen höchst charakteristischen Geruch nie wieder und kann durch ihn schon auf die Krankheit aufmerksam werden, ehe man den Kranken selbst zu Gesicht bekommen hat. Die Zunge ist feucht, belegt, an den Rändern und der Spitze rot. Der Appetit verliert

sich vollkommen, alles Genossene pflegt erbrochen zu werden, neben Übelkeit besteht ein Gefühl qualvollen Druckes in der Magengegend, das durch Palpation verstärkt wird — das pathognomonische epigastrische Angstgefühl. Der Harn ist konzentriert, sauer und enthält in ganz schweren Fällen schon jetzt Eiweiß, während bei mittelschweren dasselbe vom 2. und 3. Tage an vorhanden ist, die Harnmenge pflegt von Beginn an proportional der Schwere der Erkrankung zu sinken. Im übrigen ergibt die objektive Untersuchung außer dem Geschilderten keine wesentliche Veränderung der inneren Organe.

In der Regel ändert sich nach 3 Tagen das Krankheitsbild ganz auffallend. Es kommt zu einem Absinken der Temperatur, mit dem eine bedeutende subjektive Besserung und ein Nachlaß fast sämtlicher Symptome verbunden sein kann, aber durchaus nicht immer verbunden ist. Jetzt beginnt die zweite Periode, in welcher erst diejenigen Symptome manifest werden, welche dem Gelbfieber das spezifische Gepräge verleihen. Bei leichten Fällen schließt sich diesem Temperaturabfalle unmittelbar die Genesung an (s. nebenstehende Kurve Fig. 6), die Harnmenge steigt, der Harn wird eiweißfrei und enthält oft reichliche Uratmengen, der Kranke erholt sich aber meist langsam und ein leichter Ikterus, zuweilen nur an den Skleren deutlich, läßt die abgelaufene Erkrankung als Gelbfieber erkennen.

In der eben beschriebenen Weise verläuft eine große Anzahl von Fällen, sie ist gewiß viel größer, als man noch bis vor kurzem angenommen hat. Die Genesenden kommen gar nicht zum Bewußtsein der Gefahr, in der sie sich befanden, sie glauben ein »Fieber«, also einen Malariaanfall überstanden zu haben. Häufig genug ist nicht einmal ein Arzt zugezogen worden und so kommt die Erkrankung auch nicht zur Kenntnis der Behörde. Diese abortiven Fälle können infolgedessen ebenso wie die noch leichteren ambulatorischen bei der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik nicht genügend gewürdigt werden und beeinflussen den Wert beider. Sie erklären uns aber andererseits die Konservierung des Krankheitsgiftes und die Infektion mancher Örtlichkeit ohne nachweisbare Einschleppung.

Oft erscheinen, wie Marchoux und Simond[54c] betonen, diese leichten Fälle unter der Maske eines Magenkatarrhs, einer Grippe oder auch nur einer uncharakteristischen Temperatursteigerung; daß es sich aber doch um Gelbfieber gehandelt hatte, bewiesen die Autoren an vier ad hoc ausgesuchten Fällen. Die betreffenden Personen waren in Rio de Janeiro kurz zuvor eingetroffen, hatten in einem Gelbfieberherd gewohnt und waren nach der Diagnose der behandelnden Ärzte an fieberhaften Magenverstimmungen bzw. Grippe erkrankt gewesen. Als man sie nach der Genesung von infizierten Stegomyien stechen ließ, erkrankte kein einziger. Diese der Natur entlehnten Beispiele stehen gut in Einklang mit den Ergebnissen der experimentellen Infektionen, wo Stiche infizierter Mücken oder Injektion virulenten Serums ähnliche Fälle in so großer Menge hervorriefen, daß Skeptiker Bedenken trugen, die danach eingetretenen Erkrankungen als Gelbfieber anzuerkennen.

Nimmt die Krankheit einen schweren Verlauf, so treten nach mehr oder minder ausgesprochener subjektiver und objektiver Besserung, welche nur selten einige Stunden überschreitet, nunmehr schwere Symptome auf. Es folgt der ersten, der »Kongestivperiode«, die durch Fieber und allgemeine Reaktionserscheinungen charakterisiert war, die zweite Periode, in der Kollaps und spezifische Organläsionen der Krank-

heit den individuellen Stempel aufdrücken (SODRÉ und COUTO[2]). Die Dauer dieser zweiten Periode ist im Gegensatz zur ersten, in welcher

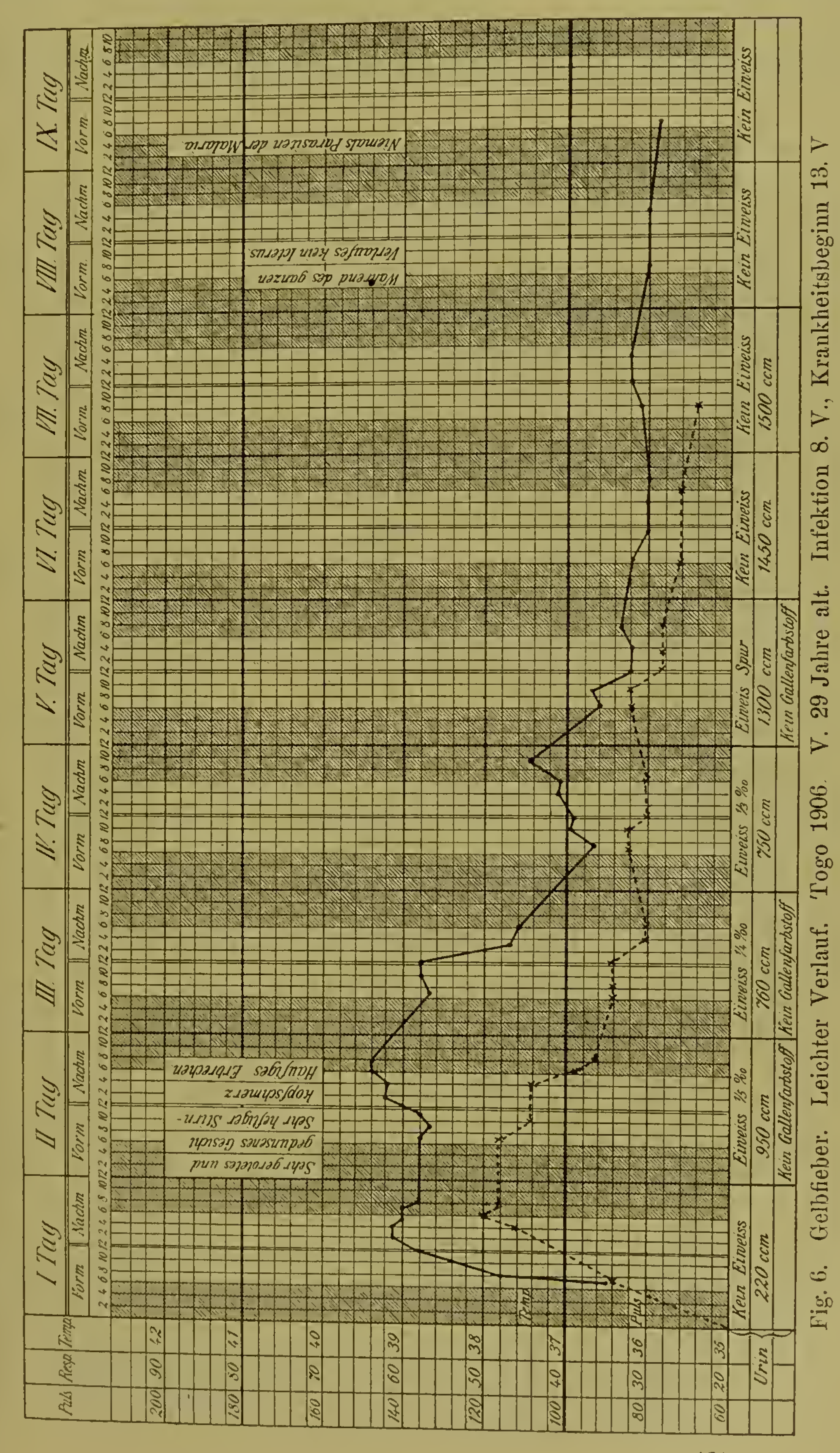


Fig. 6. Gelbfieber. Leichter Verlauf. Togo 1906. V. 29 Jahre alt. Infektion 8. V., Krankheitsbeginn 13. V

sie mit einer gewissen Regelmäßigkeit 3 Tage zu betragen pflegt, nach der Schwere des Einzelfalles schwankend. Bei ganz graven Formen

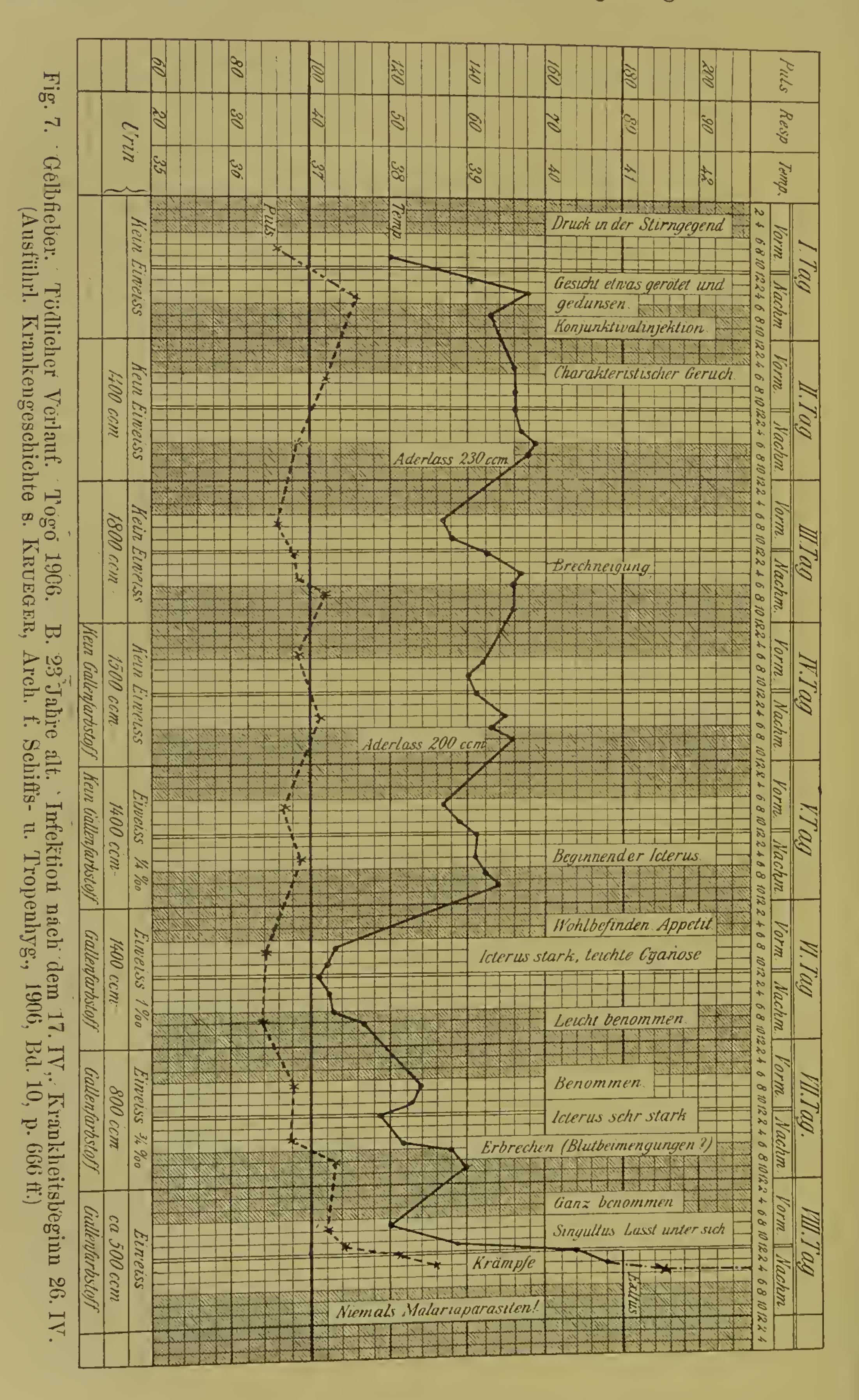


Fig. 7. Gelbfieber. Tödlicher Verlauf. Togo 1906. B. 23 Jahre alt. Infektion nach dem 17. IV., Krankheitsbeginn 26. IV. (Ausführl. Krankengeschichte s. KRUEGER, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Bd. 10, p. 666 ff.)

kann der Tod schon am 4. Krankheitstage im Kollaps erfolgen, ohne daß die Kardinalzeichen — Ikterus und Blutungen — deutlich hervortreten. Die typischen Fälle laufen dagegen in 5—10 Tagen ab (s. Kurven Figg. 7—11). Sie sind gewöhnlich mit einem Wiederanstieg der Temperatur vergesellschaftet, der jedoch die Fieberhöhe der ersten Periode nicht zu erreichen pflegt. Das Erbrechen, welches mit dem

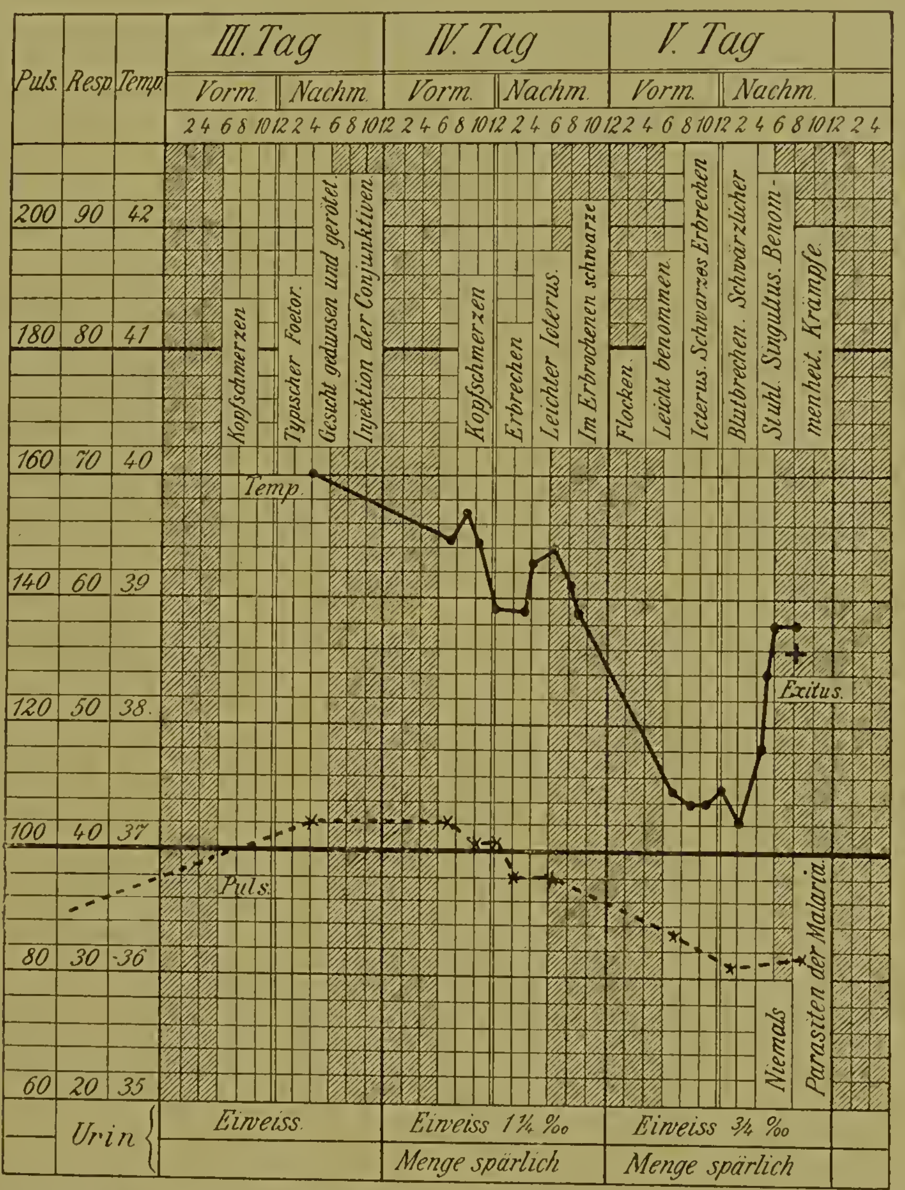


Fig. 8. Gelbfieber. Tödlicher Verlauf. Togo 1906. Do. 38 Jahre alt. Infektion etwa 17. V., Krankheitsbeginn 19. IV. (Ausführliche Krankengeschichte s. KRUEGER, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Bd. 10, p. 655ff.)

Ende der ersten Periode sistiert hatte, kehrt in verstärktem Maße zurück, die anfänglich noch unter Anstrengung erbrochenen Massen sind zunächst noch schleimig, mit galligen Beimengungen innig gemischt. Allmählich treten dunkle Partikelchen, deren schwarzrötliche Färbung auf die Entstehung aus Blutfarbstoff hinweist, welcher durch die Salzsäure des Magensaftes Veränderungen erlitten hat, in ihnen auf. Schließlich werden ganz schwarze, teerartige oder auch blutige Massen

entleert. Damit haben wir das gefürchtete »Vomito negro« vor uns, wie das Gelbfieber im spanischen Südamerika bezeichnet wird. Neben diesen Blutungen in den Magen treten auch solche aus anderen Schleimhäuten auf; besonders häufig sind profuse Nasenblutungen, Hämorrhagien aus Zunge und Zahnfleisch, so daß die untere Gesichtspartie und das Kopfkissen der Kranken mit schwärzlichen Massen bedeckt sind. Darm-

3. Tag (Vorm. / Nach)	4. Tag (Vorm / Nach)	5 Tag (Vorm / Nach)	6. Tag (Vorm. / Nach.)	7. Tag (Vorm. / Nach)	8. Tag (Vorm / Nach.)	9. Tag (Vorm. / Nach.)	10. Tag (Vorm. / Nach.)	11 Tag (Vorm. / Nach)	Puls	Resp	Temp.
Rückenschmerz. Stirnschmerz. Epigastr. Angstgefühl. Eiweiss im Urin. Galliges Erbrechen.	Schlaflosigkeit. Grosse Unruhe. Urinmenge sinkt.	Mit Katheter nur wenige ccm Urin. Sehr starker Eiweissgehalt. Heftiges Erbrechen.	Urinmenge grösser. 100 ccm spontan. Starkes epigastr. Angstgefühl. Schwarzes Erbrechen. Schwarze Stühle.	Icterus. Blutungen aus der Nase. Blutiges Erbrechen. Darmblutung.	Singultus. Blutungen aus Zahnfleisch und Zunge. Blasengegend auf Druck sehr empfindlich.	Benommen. Sehr unruhig.	Tod.				
									160	70	40
									140	60	39
									120	50	38
								Temperatur	100	40	37
								Puls	80	30	36
									60	20	35

Fig. 9. Gelbfieber. Tödlicher Verlauf. Portugiese. 27 Jahre alt. Seit 1 Jahre in Rio de Janeiro.

3. Tag	4 Tag	5. Tag	6 Tag	7 Tag	8 Tag	9 Tag	Puls	Resp.	Temp
Kopfschmerzen Lendenschmerzen Epigastrisches Angstgefühl Albuminurie Typischer Foetor.	Icterus Galliges Erbrechen. Zunge belegt. Ränder rot.	Schwarzes Erbrechen. Oligurie Starker Jkterus.	Schwarze Stuhle. Urin gallenfarbstoffhaltig, eiweissreich, sehr spärlich.	Anurie. Sehr schlechter Puls.	Tod.				
							160	70	40
							140	60	39
							120	50	38
						Temperatur	100	40	37
							80	30	36
						Puls	60	20	35

Fig. 10. Geldfieber. Tödlicher Verlauf. Portugiese. 22 Jahre alt. Seit 19 Monaten in Rio de Janeiro.

blutungen dokumentieren sich durch das Erscheinen schwarzer diarrhöischer Stühle, welche die in der ersten Periode vorwiegend bestehende Verstopfung ablösen. Weit seltener sind stärkere Blutungen in die Harnwege, demgemäß ist auch blutiger Harn eine Ausnahme. Ebenso sind irgendwie erheblichere Hauthämorrhagien ein seltenes Vorkommnis.

Das epigastrische Angstgefühl nimmt höhere Grade an. Druck auf die Magen- und Lebergegend ist enorm schmerzhaft und selbst ganz teilnahmslose Kranke reagieren mit lautem Stöhnen, in schwersten Fällen

löst auch Druck auf den oberhalb der Symphyse gelegenen Abschnitt des Hypogastriums selbst bei tief benommenen Kranken Schmerzensäußerungen aus. Bei Schwangeren tritt sehr gewöhnlich Fehl- oder Frühgeburt ein. Die Krankheit kann auch auf die Frucht übergehen (vgl. Beispiele bei MARCHOUX und SIMOND[54c]).

Mit dem Auftreten der Blutungen — oft auch schon früher — zeigt sich, zuerst an den Skleren, dann rapide auf den Körper übergehend, eine leichte Gelbfärbung der äußeren Bedeckungen, die sich von Stunde zu Stunde steigert, aber eine gewisse Grenze nicht überschreitet. Wenigstens hat Verfasser niemals bräunliche Nuancen gesehen und auch von Ärzten mit größter Erfahrung nichts von solchen in Erfahrung bringen können. Die Regel ist ein chamoisgelbes oder schmutziggelbliches Kolorit, wie es die Abbildung von NEUMANN (vgl. Taf. I, Fig. 10) in hervorragender Deutlichkeit wiedergibt. Bisweilen fällt diese gleichmäßige Gelbfärbung selbst bei tödlichem Ausgang nicht sehr in die Augen, sie wird aber regelmäßig nach dem Tode deutlich, so daß jede Gelbfieberleiche, wie COCHRAN[32] treffend bemerkt, das »gelbe Kleid« trägt. Diese gelbe Farbe kann noch vor dem Tode von eigentümlich lividen größeren und kleineren Flecken unterbrochen, wie marmoriert sein, ein Ausdruck der allgemeinen Stase, welche sich auch durch Sinken des Blutdruckes und Verlangsamung der Zirkulation kundgibt.

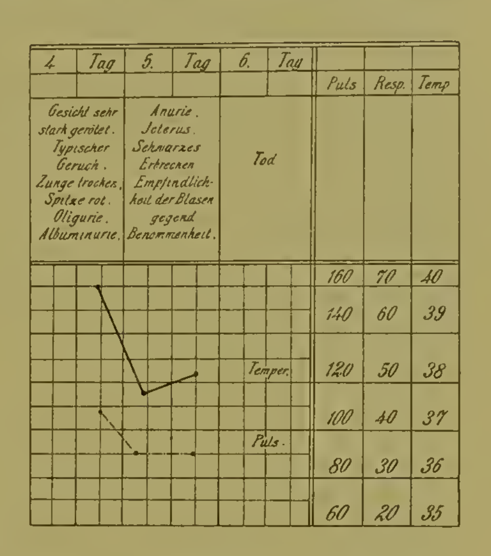


Fig. 11. Gelbfieber. Tödlicher Verlauf. Englischer Matrose 19 Jahre alt. Seit 12 Tagen in Rio de Janeiro.

Die Harnsekretion, welche schon mit Beginn der Erkrankung nachließ, vermindert sich nun rapide. Der Gehalt an Albumen steigt, oft kommt es zu vollkommener Anurie, wie durch Kathetereinführung in die Blase festgestellt werden kann. Hämaturie ist, wie schon erwähnt wurde, äußerst selten, Hämoglobinurie kommt nach den bisherigen Beobachtungen niemals vor. Entsprechend der Intensität des Ikterus enthält der Harn Gallenfarbstoff, im Sediment findet man Zylinder in wechselnder Menge, spärliche Nierenepithelien, gelegentlich rote Blutkörperchen.

Die objektive Untersuchung der einzelnen Organe ergibt auch in diesem Stadium keinen wesentlichen Befund. Hervorzuheben ist das Fehlen der Milzschwellung. Die Leber schwankt in ihrer Größe nur unbedeutend, sie erscheint eher ganz wenig vergrößert. Am Nervensystem vermißt man auffallende Symptome außer denen schwerer Allgemeininfektion. Mit zunehmendem Herzkollaps, wobei der kleine, oft unfühlbare Puls mit der stürmischen Herzaktion auffallend kontrastieren kann, werden die Kranken somnolenter. Bald beherrschen mehr die hämorrhagischen, bald mehr die urämischen Erscheinungen die Szene. Das Sensorium kann bis zum letzten Augenblick freibleiben. Vereinzelt kann man Kranke sehen, die aus dem Bett gehen und allerhand Beschäftigungen vornehmen. Andere liegen seitlich zusammengekauert oder auf dem Bauche im Bett, werden von Singultus gequält und leiden sichtlich große Schmerzen, bei Fragen nach dem Ort derselben deuten sie

meist auf die Magengegend. Eine große Zahl von Fällen endet aber auch in tiefer Bewußtlosigkeit, unter Delirien und Krämpfen, wobei hyperpyretische Temperaturen nach dem Tode auftreten.

In der eben beschriebenen Weise verlaufen typische Fälle. Wenn die Behauptung STERNBERGS[31], daß das Gelbfieber überall in der Welt, wo es auftritt, die gleiche Krankheit ist, gewiß auch zu Recht besteht, so hat darum der Ausspruch von DUTROULEAU[133] »das Gelbfieber gleicht sich selbst nicht« doch nicht weniger Berechtigung. Nicht nur kann die Intensität der Erkrankung in weitesten Grenzen schwanken, auch die einzelnen Fälle, mögen sie nun schwer oder leicht verlaufen, zeigen vielfach Abweichungen und spiegeln das klassische Bild nicht immer in unverkennbarer Deutlichkeit wieder. Dies hat zur Aufstellung verschiedener Formen (so von SODRÉ und COUTO[2], FINLAY[134] u. a.) geführt, eine Einteilung, die aber kaum aufrecht zu erhalten sein dürfte und gewiß nicht zur Klärung beiträgt, worauf auch BARRADA[104] aufmerksam macht. Eine Differenzierung in leichte und schwere Fälle erscheint richtiger. Die Mannigfaltigkeit im Krankheitsbilde hat auch MAURO[135] betont, unter Hinweis darauf, daß bei Epidemien die meisten Fälle von der klinischen Beschreibung abweichen. Verfasser selbst hat Kranke gesehen, bei denen Tendenz zu Blutungen, schwarzes Erbrechen, Epistaxis, blutige Stühle fehlten bzw. gegenüber den Zeichen gestörter Nierenfunktion in den Hintergrund traten und der Ikterus sehr wenig ausgesprochen war, so daß unter Verwischung der Plastik des Krankheitsbildes der spezifische Charakter verloren ging und eine Urämie vorzuliegen schien.

Der typische Verlauf kann in jedem Lebensalter zur Beobachtung kommen. Wenn es den Anschein erweckt hat, als ob bei ganz kleinen Kindern die Krankheit sich auf die zweite Periode beschränkt, so liegt das lediglich daran, daß die erste zu wenig deutlich hervortritt, um erkannt zu werden. Meist kommt es aber gar nicht zu dieser zweiten Periode, vielmehr verläuft die Krankheit abortiv, indem sie nur die erste Periode umfaßt*). Auch bei größeren Kindern ist leichter Verlauf die Regel. MARCHOUX und SIMOND[54b] sind geneigt anzunehmen, daß die Zahl abortiver Kindererkrankungen bei einer Epidemie im umgekehrten Verhältnis zum Lebensalter stehe. Sie erklären dies durch die besseren Verteidigungsmittel des kindlichen Organismus, welche mit fortschreitendem Alter geringer werden.

Komplikationen im Krankheitsverlaufe sind selten. Als solche sind in der älteren Literatur namentlich Abszesse beschrieben. CARROLL[12], MARCHOUX und SIMOND[54a–c] sowie andere neuere Autoren erwähnen nichts davon. Nachschübe werden bei unzweckmäßigem Verhalten in der Rekonvaleszenz hier und da beobachtet und scheinen im allgemeinen sehr schwer zu verlaufen, der von CARROLL[12] angeführte, nach experimenteller Infektion entstandene Fall nahm einen günstigen Ausgang. Die Rekonvaleszenz darf erst als eingetreten gelten, wenn der Urin völlig eiweißfrei ist. Stets dauert es lange, bis Restitutio ad integrum erfolgt. Die Genesenden sehen erschrecklich heruntergekommen aus. Der allmählich schwindende Ikterus hält am längsten Stand. Über Störungen nach glücklich überstandener Krankheit ist nichts bekannt, wie auch FERRARI[159] in seiner jüngst erschienenen Arbeit solche ablehnt.

---

*) Vgl. hierzu auch HEINEMANN, Beiträge zur Kenntnis des gelben Fiebers (Vomito der Einheimischen) an der Ostküste Mexicos. VIRCHOWS Archiv. (Bd. 78, S. 158.)

Diagnose.

Die Diagnose des Gelbfiebers begegnet in ausgesprochenen Fällen, wenn man den Erkrankten im zweiten Stadium zu Gesicht bekommt, keinen Schwierigkeiten. Das klassische Bild ist so typisch, daß jeder Arzt, auch wenn er nur theoretische Kenntnisse über die Krankheit besitzt, es sicher nicht verkennen wird. Von anderen Affektionen, mit denen allenfalls eine Verwechslung möglich wäre, muß zunächst die Phosphorvergiftung erwähnt werden. Hier würde der Nachweis des Giftes die Sachlage sofort aufklären, ganz abgesehen davon, daß der klinische Verlauf derselben von Beginn an doch wesentlich anders ist (Fehlen eines febrilen Vorstadiums!) und Ikterus wie Blutungen (namentlich in die Haut) viel stärker zu sein pflegen. Die hämoglobinurische Form der Malaria charakterisiert sich meist als solche schon bei makroskopischer Betrachtung des Urins, durch die mikroskopische Untersuchung wird aber das Fehlen roter Blutkörperchen bewiesen und damit die Annahme einer Hämaturie, die auch ausnahmsweise beim Gelbfieber beobachtet wird, unmöglich. Beim biliösen Typhoid, wenn es überhaupt in Frage kommt, sichert neben der stark vergrößerten Milz der Spirillennachweis die Diagnose. Immerhin sind Zweifel nicht ganz unmöglich, so z. B. bei septischen Prozessen, suppurativer Entzündung der Gallenwege, oder auch in den seltenen Fällen akuter gelber Leberatrophie. Dann wird man zunächst ins Auge fassen müssen, ob die Möglichkeit einer Infektion mit Gelbfieber vorliegt. Wenn eine solche nicht vorhanden war, kann es sich natürlich nicht um Gelbfieber handeln. Man hüte sich aber, die Möglichkeit zu übersehen, insbesondere kann dies geschehen an Orten, wo die Stegomyia anzutreffen, Gelbfieber aber noch nie oder nur vor Jahren beobachtet ist. Das gilt namentlich für unzivilisierte Gegenden, wo nur einzelne Europäer wohnen. Man bedenke, daß die Krankheit im Verborgenen unter den Eingeborenen sich durch immer fortdauernde Infektion der Kinder und gelegentliche Rezidive bei den Erwachsenen lange Zeit forterhalten und dann plötzlich unter den Europäern erscheinen kann. Wertvoll für die Diagnose solcher scheinbar aus dem Boden gewachsenen sporadischen Erkrankungen ist der Stegomyiennachweis in den Wohnstätten der Befallenen bzw. in deren nächster Umgebung, wie Verfasser sich bei einschlägigen Fällen in Togo und Dahomey überzeugen konnte. Sehr verdächtig bei unklaren, schweren, fieberhaften Krankheitsbildern ist das Auftreten schwarzer Massen im Erbrochenen oder gar Blutbrechen, wie in dem ersten der vortrefflich beobachteten Fälle Kruegers[18], welches noch vor der Autopsie die Diagnose sicherte (s. Kurve S. 197). Andernfalls kann sie aber auch bei ungünstigem Ausgange auf ernste Schwierigkeiten stoßen, wenn im vorgeschrittenen Stadium Blutungen fehlen und ausnahmsweise erst spät die Zeichen gestörter Nierenfunktion deutlich hervortreten. Solange wir keine für das Gelbfieber spezifische, biologische oder chemische Reaktion besitzen, kann nur die Autopsie hier Entscheidung bringen.

Der Nachweis des Erregers oder einer für ihn charakteristischen Reaktion kommt aber als Desideratum noch weit mehr für das erste Stadium in Betracht. In diesem ist die Diagnose nach allgemeiner Übereinstimmung ganz außerordentlich schwer. Noch in viel höherem Maße gilt das für die abortiven Fälle. Wenn nicht besondere Hilfsmomente, wie z. B. Auftreten charakteristischer Erkrankungen in der

Umgebung hinzukommen, dürfte sie wohl nie zu stellen sein. Und gerade hier ist die frühzeitige Erkennung von allerhöchster Wichtigkeit, da der Kranke nur in diesem Stadium die Stegomyia zu infizieren und das Gelbfieber weiter zu verbreiten vermag.

Unter den Erkrankungen, welche eine Verwechslung zulassen, stehen in erster Linie Pocken, Pest, Typhus, Dengue und Malaria, letztere allerdings nur dann, wenn ein Mikroskop nicht zur Verfügung ist oder, wie in seltenen Fällen, die Parasiten sich dem Nachweis entziehen. Als wichtigste Kennzeichen für Gelbfieber und Unterscheidungsmerkmale gegenüber anderen Krankheiten möchten wir folgende betrachten: das eigentümlich gerötete und gedunsene Gesicht, dessen Eindruck so charakteristisch ist, daß es den mit der Krankheit vertrauten Arzt sofort auf den richtigen Weg führt. Wie uns der Direktor des Gelbfieberhospitals São Sebastião, Dr. Carlos Seidl, einer der besten Kenner der Krankheit berichtete, vermochte er bei den im Jahre 1896 auf dem italienischen Kriegsschiffe »Lombardia« eingetretenen Massenerkrankungen die Gelbfieberkranken schon beim ersten Blick herauszufinden und der weitere Verlauf bestätigte die Diagnose. Ferner kommt der eigentümliche von den Patienten verbreitete Geruch in Betracht, das so ausgesprochene epigastrische Angstgefühl, der Druckschmerz in der Magen- und Lebergegend, das Auftreten von Eiweiß bei fehlender Diazoreaktion (Ferrari[159]) schon in den allerersten Krankheitstagen. Das frühe Erscheinen von Eiweiß verdient ganz besondere Beachtung, indem es bei den anderen Krankheiten kaum vorkommen dürfte. Endlich ist noch das Verhalten des Pulses zur Temperatur heranzuziehen: beim Gelbfieber entspricht die Pulsfrequenz ähnlich wie beim Typhus nicht der Höhe des Fiebers, ferner sinkt die Pulszahl, welche beim Beginn 100—112 zu betragen pflegt, in der Regel beständig ab, auch wenn die Temperatur noch weiter ansteigt. Beim Typhus abdominalis ist der Bazillennachweis durch die Blutkultur leicht zu erbringen. Dengue läßt Gelenkschmerzen und Exanthem fast nie vermissen.

Man war auch bestrebt, die vergleichende Blutuntersuchung zur Differentialdiagnose heranzuziehen. Sie hat jedoch sichere Resultate noch nicht gezeitigt. Sodré u. Couto[2] haben aus ihren Untersuchungen den Schluß gezogen, daß die Leukozyten vermindert seien bei gleichzeitiger mäßiger Vermehrung der polynukleären. Gegenüber Dengue macht Goldberger[136] auf den beim Gelbfieber vorhandenen »hohen Prozentsatz der polymorphonukleären Leukozyten« aufmerksam. Gray[137] beobachtete eine gewisse Vermehrung der großen Mononukleären, die aber unter der bei Malaria anzutreffenden bleibt. Verfasser hat sich weder bei brasilianischen noch afrikanischen Gelbfieberfällen von einem irgendwie charakteristischen quantitativen oder qualitativen Verhalten der Leukozyten überzeugen können*).

Prognose.

Wenn alle Autoren darüber einer Meinung sind, daß die Prognose des Gelbfiebers stets zweifelhaft sei, so ist dies für den ausgebildeten Anfall gewiß richtig. Es will mir aber scheinen, als ob mit dem Fortschritt der Diagnostik, mit dem Auffinden einer chemischen oder bio-

*) Nach Marchoux und Simond[54c] enthalten die Leukozyten in der zweiten und sogar in der ersten Periode fast sämtlich Fettkörnchen.

logischen Reaktion, welche auch die abortiven Fälle früh zu erkennen gestattet, unsere Anschauungen eine ganz wesentliche Modifikation erfahren werden. Denn aus den neueren Beobachtungen hat sich mit Sicherheit ergeben, daß die larvierten Fälle weit häufiger sind als angenommen wurde und daß daher diese in ihrem Charakter verkannten Erkrankungen namentlich im jugendlichen Alter der Statistik entgingen. Jedenfalls entwerfen die experimentellen Infektionen mit ihrer so geringen Anzahl von Todesfällen ein ganz anderes Bild von der Bösartigkeit des Gelbfiebers als man es früher kannte, ja sie haben sogar einen Ausblick auf die Hoffnung geboten, daß wir mit weiterem Fortschreiten unserer Kenntnisse, sei es durch die Stegomyia, sei es durch Injektion menschlichen oder tierischen Serums, mit Sicherheit einen gutartigen Anfall zu Immunisierungszwecken erzeugen bzw. auch ausgebildete Anfälle in ihrem Verlauf günstig gestalten können.

Die deutlich ausgeprägte Erkrankung ist aber einstweilen noch prognostisch als ernst zu betrachten. Ihr Ausgang läßt sich mit annähernder Sicherheit erst in der zweiten Periode voraussagen, allerdings gibt es auch schon in der ersten gewisse Anhaltspunkte für den weiteren Verlauf. Hierher gehört, abgesehen von dem Allgemeineindruck, den der Kranke macht, die Höhe des Fiebers. Temperaturen nahe an 40° oder gar über 40° sind nach Cochran[32] ein sehr bedenkliches Zeichen, ebenso nach Sternberg[31] reichliches Auftreten von Eiweiß oder rasches Absinken der Harnmenge. Nach Marchoux, Salimbeni u. Simond[48] korrespondiert die Schnelligkeit und der Grad des Temperaturabfalles am 4. Tage mit der Schwere des Falles. In der zweiten Periode gelten frühzeitiges Erscheinen des Ikterus und ausgedehnte Hämorrhagien, namentlich auf der Haut, für sehr ungünstig. Ebenso sollen Singultus und Schlaflosigkeit von übelster Vorbedeutung sein. Besonderes Gewicht ist auf die Beobachtung des Zustandes der Nieren zu legen. Solange die Urinabsonderung reichlich bleibt, kann sich alles zum Besten wenden, mögen auch die anderweitigen Erscheinungen noch so schwer sein. Andererseits deutet, wie nicht anders zu erwarten, Oligurie auf schwersten Verlauf hin. Genesung anurischer Kranker gehört zu den größten Seltenheiten. Übrigens muß man auf Überraschungen nach der einen oder anderen Seite hin gefaßt sein. Selbst bei verzweifelter Prognose — schwarzem Erbrechen und drohender Urämie — können die Patienten noch durchkommen, in einem solchen Falle sank die hohe Eiweißmenge von 5 p. mille (Esbach) auf 3 p. mille innerhalb 3 Stunden, am nächsten Tage war überhaupt kein Eiweiß mehr vorhanden. Bei einem anderen Kranken, den Verf. mit Krueger[18] in Afrika beobachten konnte, trat der Tod trotz reichlicher Urinmenge erst am 5. Tage aufgetretenen Eiweißes und fehlender Hämorrhagien doch am 8. Krankheitstage (s. Kurve S. 196) noch ein. Das Erscheinen blutigen Erbrechens ist ein absolut letales Zeichen, das gleiche kann nach Seidl[53] von Schmerzhaftigkeit der Blasengegend auf Druck gelten. Kräftige Konstitution bietet keine besseren Aussichten auf Genesung als schwächliche. Mit Leber- und Nierenleiden Behaftete, so insbesondere dem Alkohol ergebene Personen erliegen aus leichtbegreiflichen Gründen fast immer. Auffallend gut ist die Prognose im Kindesalter, wo die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle abortiv zu verlaufen scheint und an Gefährlichkeit nach Touatre[138] den Masern nicht gleichkommt; selbst das schwarze Erbrechen soll bei Kindern nicht die ominöse Bedeutung haben wie bei Erwachsenen.

Im übrigen hat bei den einzelnen Epidemien gewiß auch die Virulenz des Krankheitserregers einen Einfluß auf die Prognose. Die Sterblichkeit schwankt zwischen 15 und 75%. Marchoux u. Simond[54c] geben als Durchschnitt der Statistiken 35—40% an. Die Mortalität pflegt um so höher zu sein, je seltener die betreffende Gegend vom Gelbfieber heimgesucht worden ist. Der Keim dürfte durch Überimpfung auf ein empfängliches Material an Virulenz gewinnen, wahrscheinlich trägt auch andauernd hoher Stand der Temperatur zur Steigerung der Giftigkeit bei.

Therapie.

Ein wirksames Heilmittel gegen das Gelbfieber ist bisher nicht entdeckt. Die Behandlung ist daher noch immer eine symptomatische, wenn wir auch nach den Versuchen von Marchoux, Salimbeni und Simond[48] einer Serumbehandlung näher gekommen sind. Sie haben experimentell erwiesen, daß das Serum von Rekonvaleszenten in gewissen Fällen heilkräftige Wirkung zu entfalten scheint, eine Eigenschaft, die aber nicht allen Sera zukommt. Bei 11 daraufhin gerichteten Versuchen ergaben sich 7 Erfolge und 4 Mißerfolge. Aber, wie die Autoren selbst bemerken, darf bei diesem scheinbar wenig beweiskräftigen Resultat eines nicht vergessen werden: das Serum jedes gerade zur Verfügung stehenden Rekonvaleszenten mußte herangezogen werden, ohne daß eine vorherige Prüfung seiner Wirksamkeit stattfinden konnte. So mögen sich unter den Seris solche befunden haben, die wenig oder gar keinen Heilwert besaßen, wie ja auch nicht jedes mit anderen Infektionserregern geimpfte Pferd ein wirksames Serum gegen die betreffende Krankheit liefert. Immerhin erfolgte besonders in zwei Fällen eine so plötzliche und unerwartete Besserung, daß an der Heilwirkung gewisser Sera nicht zu zweifeln war.

Ein Versuch, Serum eines Pferdes, welchem periodisch reichliche Mengen virulenten menschlichen Serums injiziert worden waren, zu Heilzwecken an Kranken zu verwenden, wurde von Marchoux u. Simond[54a] nicht unternommen, da Eintreten von Hämoglobinurie oder Embolie zu befürchten stand. Serum einer Ziege, die im Laufe der Zeit fast 2000 in physiol. Kochsalzlösung zerriebener und filtrierter, auf dem S. 185 geschilderten Wege infizierter Stegomyien intravenös eingespritzt erhalten hatte, erwies sich als unwirksam. Allerdings muß erwähnt werden, daß die Infektion dieser Stegomyien nicht sichergestellt war.

Bettencourt[139] hat den Vorschlag gemacht, gegen Gelbfieber wegen der Ähnlichkeit der Symptome mit Vergiftungen durch Schlangenbiß Subkutaninjektionen von polyvalentem Serum anzuwenden. Über den Erfolg dieser Behandlung ist Verfasser nichts bekannt geworden.

Von inneren Mitteln sind namentlich Chinin (speziell für die Zeit zwischen erster und zweiter Periode von Torres Homem[140] — ferner Natr. salicyl. von Domingos Freire[141] empfohlen worden. Sie haben sich wie viele andere Medikamente nicht bewährt. Möglicherweise werden Injektionen des gegen Trypanosomiasis gerühmten aber bisher meines Wissens bei Gelbfieber noch nicht verwendeten Atoxyls (Schild[142]) bessere Resultate ergeben. Die Darreichung von Strychnin wird von Ferrari[143] gepriesen, nur bei Anurie sei es kontraindiziert. J. Mirelles[141] empfiehlt Natr. bicarb. (10 Zucker, 15 Natr. bicarb., 450 Wasser; stdl. 30 g).

Da es hauptsächlich darauf ankommt, den Körper bei der Elimination der von dem Erreger produzierten Gifte zu unterstützen und den Kreislauf zu entlasten, so wird man die natürlichen Ausscheidungsprozesse nach Möglichkeit anzuregen suchen. Deshalb werden möglichst bald nach Beginn der ersten Krankheitszeichen Schwitz- und Abführkuren, sowie reichliche Flüssigkeitsaufnahme (Trinkenlassen von Vichywasser u. dgl.) empfohlen. Diese Behandlungsmethode erfreut sich in den Gelbfieberländern großer Beliebtheit und ist dort so bekannt, daß sie vielfach noch vor Hinzuziehen des Arztes angewandt wird. Bei heftigem Erbrechen zögere man nicht mit großen Subkutaninfusionen physiologischer Kochsalzlösung zur Verdünnung und rascheren Eliminierung der Toxine. Sie sind aber nur im ersten Stadium der Krankheit indiziert, wo die Funktion des Herzens und der Nieren die Resorption und Ausscheidung größerer Flüssigkeitsmengen noch gestattet und noch keine Brüchigkeit der Gefäßwände eingetreten ist. In der zweiten Periode würde die Neigung zu Blutungen nur vermehrt. Ferner hat sich ein möglichst frühzeitiger Aderlaß von 200—250 ccm Blut von wohltätigster Wirkung auf das Befinden der Kranken erwiesen. Gegen die in der ersten Periode so heftigen Kopfschmerzen dürfte es kaum ein besseres Mittel geben und außer der Entlastung des Kreislaufes in dieser kongestiven Periode ist auch die plötzliche Entleerung einer großen Anzahl von Erregern und der von ihnen gebildeten Giftstoffe mit in Betracht zu ziehen.

Kommt der Kranke, wie es leider meist der Fall ist, erst im zweiten Stadium in Behandlung, so ist der Arzt weit weniger in der Lage, den Prozeß zu beeinflussen. Denn gegenüber den bereits eingetretenen Organläsionen ist die Therapie machtlos und kann sich nur darauf beschränken, die einzelnen Symptome zu mildern, Schädlichkeiten fern zu halten und die Herzschwäche zu bekämpfen. Aber auf zwei Dinge sei aufmerksam gemacht. Das Morphin wird, wie Seidl[145] auf Grund seiner großen Erfahrung betont, stets — auch im früheren Stadium — sehr schlecht vertragen. Ferner erheischt die enorme Empfindlichkeit der Kranken gegen Temperaturerniedrigungen ganz besondere Vorsicht. Bei stärkerer Abkühlung der Atmosphäre, wie sie bisweilen nach Gewittern oder in der kühleren Jahreszeit nachts auch in den warmen Ländern eintritt, muß für eine zweckmäßige Bedeckung der Kranken Sorge getragen werden. Dem Pflegepersonal ist einzuschärfen, daß die Kranken nie völlig entblößt daliegen dürfen und daß unruhige Patienten, welche ihre Bettdecke abwerfen, besonders beobachtet und immer wieder bedeckt werden müssen. Wie deletär Temperaturabfälle auf Schwerkranke wirken, beweist die große Zahl Verstorbener, welche man nach einer kühlen Nacht in den Gelbfieberkrankenhäusern zu Gesicht bekommt.

Vorsichtigste Diät während der ganzen Krankheitsdauer und auch noch in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz ist ein selbstverständliches Erfordernis. Erst ganz allmählich dürfen die Genesenden ihrer gewöhnlichen Kost wieder zugeführt werden. Diätfehler können Nachschübe zur Folge haben, denen der Kranke dann noch erliegen kann.

VII. Pathologie.

Sektionsbefund.

Gelbfieberleichen zeigen einen mehr oder minder ausgesprochenen Ikterus, dessen Intensität von Hellgelb bis zu einem schmutzigen Dunkelgelb (s. Taf. I, Fig. 10) schwankt. Die Gelbfärbung ist bald mehr bald weniger von violetten oder dunkelroten größeren und kleineren Flecken unterbrochen, die sich beim Einschneiden als Totenflecke erweisen. Bemerkenswert erscheint, daß diese Flecke sich durchaus nicht nur an den abhängigen Teilen der Leiche, sondern vielfach auch an der ventralen Seite des Rumpfes und der Vorderseite der Arme und Beine finden, so daß also bei ihrer Entstehung die Position des Kadavers nicht allein den Ausschlag gibt, wie schon Dutrouleau[146] experimentell nachgewiesen hat. Neben diesen Flecken sieht man auch echte Blutungen, welche aber ersteren gegenüber an Zahl und Größe ganz in den Hintergrund treten.

Die ikterische Farbe tritt auch an den Organen hervor. Ebenso kann man überall kleinste bis linsengroße Hämorrhagien antreffen, konstant sind sie auf den serösen Häuten und den Schleimhäuten, besonders im Darmtraktus. Große flächenhafte Blutungen, wie sie bei der Phosphorvergiftung nicht selten sind, werden vermißt.

Die Muskulatur ist gewöhnlich ziemlich dunkel, entsprechend der kurzen Krankheitsdauer wenig abgemagert, die Farbnüance dunkelgrau bis dunkelbraunrot.

Das Zentralnervensystem bietet mit Ausnahme von Hyperämie der Hirnhäute und bisweilen vorhandenen kleinen Blutungen nichts Bemerkenswertes.

Die Respirationsorgane lassen gleichfalls nichts Wesentliches erkennen. Die Schleimhaut kann gerötet und mit einzelnen Ekchymosen bedeckt sein, die Lungen zeigen vermehrten Blut- und Saftgehalt namentlich der abhängigen Partien.

Häufig sind kleine Blutungen auf dem Perikard. Das Herz weist keine Vergrößerung auf, immer ist es weich und schlaff, besonders tritt dies am rechten Ventrikel in die Erscheinung. Otto und Neumann[53] trafen fast stets Gerinnselbildung im rechten Herzen an. Das Myokard ist durchgehend hochgradig verändert, von graurötlicher bis gelbroter Farbe und läßt alle Stadien von der trüben Schwellung bis zur ausgesprochenen fettigen Degeneration erkennen, auch kleine Blutungen kommen vor. Die von Sodré und Couto[2] beobachtete Endokarditis der Klappenränder und die Granulationen der Aortenintima sind bisher nicht bestätigt.

Die bisher mitgeteilten Ergebnisse der Leichenöffnungen zeigen Veränderungen, wie sie auch bei andern Krankheitsbildern vorkommen und würden an und für sich eine Diagnose auf Gelbfieber nicht gestatten. Diese wird aber doch schon aus dem Leichenbefund möglich, wenn die durch die Krankheit bedingten Erscheinungen an den Bauchhöhlenorganen deutlich hervortreten. Hier fällt ganz besonders die Beschaffenheit der Leber ins Auge. Dieses Organ weist stets die ausgesprochensten Läsionen auf. Im Verein mit der violett gefleckten ikterischen Hautdecke entsteht so ein ungemein charakteristisches Bild, das nach Marchoux, Salimbeni und

Simond[18] die Diagnose »Gelbfieber« zuläßt. Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung stehen demgegenüber durchaus zurück.

Im allgemeinen überschreitet die Größe der Leber die Norm gar nicht oder nur um weniges. Konstant ist dagegen eine mehr oder minder ausgesprochene Gelbfärbung, wobei alle Übergänge von blaßgelben bis zu bräunlichgelben Nüancen vorhanden sein und auch an ein und derselben Leber abwechseln können, obgleich letzteres seltener vorkommt. Das Aussehen, wie es sich auf dem Durchschnitt gewöhnlich darbietet, illustriert Taf. II, Fig. 11 und 12. Es kann mit dem von angefeuchtetem Rhabarber oder Lehm verglichen werden. Die Konsistenz der Leber ist derb-elastisch, nie besonders hart, (falls nicht Komplikation mit Leberzirrhose vorliegt). Die Läppchenzeichnung ist meist verwaschen. Am Messer haftet beim Durchschneiden eine dünne Fettschicht. Der Blutgehalt ist auffallend gering, oft ist völlige Blutleere zu konstatieren. Im Gewebe wie auf der Oberfläche kann man hämorrhagische Stichelung oder zerstreute Ekchymosen antreffen, die kleinsten Gefäße der Glissonschen Kapsel können herdartig erweitert sein und dadurch Fleckung hervorrufen. Auch die Zentralvenen der Läppchen können stärker gefüllt sein. Die großen Gallenwege sind stets durchgängig, die Gallenblase enthält eine geringe Menge sirupartig eingedickter meist schwarzgrünlicher Galle, die Schleimhaut pflegt bis auf Ekchymosierung, die sich aber nicht immer vorfindet, intakt zu sein.

Makroskopische Veränderungen der Nebennieren fehlen. Die Nieren sind aber stets Sitz tiefgreifender Veränderungen. In der Regel sind sie etwas vergrößert, die Kapsel läßt sich leicht abziehen. Die Oberfläche der Nieren ist gelblichbraun mit mehr oder minder starkem cyanotischem Timbre, sie kann ähnliche Fleckung wie die Leber (s. Taf. II, Fig. 12) zeigen. Die Schnittfläche bietet dagegen kein einheitliches Aussehen. Entweder hat man das auf Taf. II, Fig. 13 dargestellte Bild vor Augen: Schwellung des gesamten Organs mit Verbreiterung der Rindenpartie, deren schmutzig gelbbraune Färbung von den roten Pyramiden absticht. Die Rindensubstanz ist trübe, die kleinen Gefäße sind injiziert, es können auch Ekchymosen vorhanden sein, die auf dem abgebildeten Präparate jedoch nur in der etwas ikterischen Nierenbeckenschleimhaut zu erkennen waren. Oder der Unterschied zwischen Rinden- und Marksubstanz tritt nicht deutlich hervor, dann erscheint die Schnittfläche gleichmäßig homogen graugelb, sehr trübe, wie gekocht. Ureteren und Blase geben zu Bemerkungen keinen Anlaß, die Blase ist fast stets leer oder sie enthält ein bis zwei Eßlöffel eiweißreichen Harns.

An den Geschlechtsorganen ist nichts Wesentliches zu konstatieren. Im Uterus wird flüssiges oder geronnenes Blut angetroffen, auch ohne daß Menstruation bestanden hätte. Eine konstante Erscheinung ist hochgradige Hyperämie des Darmtraktus. Schon bei Eröffnung der Bauchhöhle fällt die bald mehr bald weniger ausgebreitete dunkelblaue Farbe der Serosa des Magens und der Darmschlingen, wie auch namentlich der im unteren Abschnitte des Peritonealkavums gelegenen Bauchfellpartien ins Auge. Auf der Serosa heben sich größere oder kleinere Ekchymosen ab, die bisweilen den kleinen von Blut strotzenden Gefäßen direkt aufsitzen. An anderen Stellen können Blutungen in die Schleimhaut durch die Serosa durchschimmern.

Den Magen trifft man gewöhnlich etwas erweitert an. Er enthält je nach vorhergegangenem Erbrechen mehr oder weniger flüssige

homogene schwärzliche, schwarzrote oder auch rote Massen, die von zähflüssiger oder schleimiger Konsistenz sind. Sie werden — und dies sei hervorgehoben — auch dann gefunden, wenn die Krankheit ohne schwarzes Erbrechen verlaufen ist, zum mindesten findet man im schleimigen Mageninhalt schwarze Partikelchen, welche an Kaffeesatz erinnern. Die Schleimhaut ist stets geschwellt, verschieden stark gerötet auch dunkelrot, durchsetzt mit Gefäßinjektionen, hämorrhagischer Streifung oder auch größeren Blutungen. Das Aussehen des Magens kann dem bei Cyankalivergiftung gleichen.

Der Befund am Darmkanal ist wechselnd. Konstant kommt nach Carroll[12] Hyperämie des Duodenums vor. Die Schleimhaut zeigt Schwellung und bald tiefrote bald hellere Farbe mit reichlichen kleineren und größeren Ekchymosen. Die Intensität der Färbung pflegt nach den unteren Abschnitten hin abzunehmen, so daß diese kaum Hyperämie zeigen, indessen können sie in gleichem Grade betroffen sein, wie das auf Tafel II, Fig. 14 abgebildete Dickdarmstück erkennen läßt. Während sonst die Dickdarmschleimhaut im allgemeinen blaß, geschwollen und ekchymosiert erscheint, findet sich hier sehr starke Schwellung und Rötung der Schleimhaut mit zahllosen kleinen zum Teil konfluierenden Blutungen. Der Darminhalt besteht aus dunklen hämorrhagischen Massen neben fäkulenten Beimengungen.

Schwellung der Mesenterialdrüsen wird häufig angetroffen, insbesondere bei ausgeprägten Darmerscheinungen. Die von Durham[47] beschriebenen anderweitigen Drüsenschwellungen dürften nicht zu den häufigen Befunden gehören.

Die übrigen Organe zeigen nichts Wesentliches. Die Milz ist, wie allgemein anerkannt wird, in weitaus der Mehrzahl der Fälle von annähernd normaler Größe oder nur wenig vergrößert, es sei denn, daß schon vor der Erkrankung stärkere Milzvergrößerung von früher durchgemachten Krankheiten, insbesondere Malaria her besteht. Die Schnittfläche ist blutreich, das Gewebe weich.

Ikterus, Blutungen, Gelbfärbung der Leber gehören zu den regelmäßigen Befunden des makroskopischen Bildes. Die übrigen Läsionen sind nicht immer deutlich ausgesprochen.

Mikroskopische Veränderungen.

Das charakteristische Moment ist, wie schon Sodré und Couto[2] betont haben und alle Nachuntersucher bestätigen konnten, eine allgemeine fettige Degeneration der Zellen. Kein Organ bleibt verschont. Indessen machen sich — dies geht aus den neuesten Mitteilungen von Marchoux und Simond[54c] hervor, denen wir gegenüber den früheren summarischen Beschreibungen durch farbige Tafeln illustrierte Resultate eingehender Untersuchungen verdanken — graduelle Unterschiede geltend. Nach ihnen kommt die Verfettung zwar bei gewissen Drüsenepithelien ständig und deutlich ausgesprochen, aber nicht stets in gleicher Intensität zur Beobachtung, in den Haut- und Darmkanaldrüsen wie dem Bekleidungsepithel scheint sie zu fehlen.

Als Fixierungsflüssigkeiten zur Vorbereitung der zu untersuchenden Organe können nur solche verwandt werden, die das Fett konservieren. Die französischen Autoren bedienten sich für alle Organe des Borrelschen Gemisches (Wasser 350 g, Platinchlorid 2 g, Osmiumsäure 2 g, Chromsäure 3 g, Essigsäure 20 g), ferner gesättigter saurer Sublimatlösung.

Objekte des Nervensystems wurden drei Tage lang in einer Mischung aus gleichen Teilen obiger Fixationsgemische belassen und dann 24 Stunden in fließendem Wasser gewaschen.

Zur Färbung für die im Chrom-Osmiumgemisch fixierten Stücke bewährte sich Magentarot in allmählich abgeschwächter Lösung und Picro-Indigo-Carmin. Auch polychromes Methylenblau (Unna) gab gute Präparate. Die in Sublimat vorbereiteten Organteile färbten MARCHOUX und SIMOND[54c] mit Hämatein und Orangelösung G. Beim Studium des Fettes in den Zellen hat Verf. auch Sudan und Ponceaurot gute Dienste geleistet.

Die wichtigsten Ergebnisse der histologischen Untersuchung seien hier kurz angeführt:

Muskulatur: im allgemeinen normal, gelegentlich vereinzelte Fettkörnchen in einigen Muskelfasern.

Zentralnervensystem: zahlreiche kleine Blutungen in der weißen Substanz. Im übrigen Fettkörnchen in größerer oder geringerer Menge in den Nervenzellen der Hirnrinde, des Bulbus, der Hinterhörner des Rückenmarkes. Die Purkinjeschen Zellen meist normal, die Zellen der Semilunarganglien in geringerem Grade befallen.

Respirationsorgane: Epithelien der Bronchialschleimhaut mit einzelnen Fettkörnchen durchsetzt. In den Alveolarwänden mit Fettkörnchen beladene Zellen (mononukleäre Leukozyten?)

Herz: Wechselnder Befund, bald starke, bald schwache Verfettung der Muskelfasern, die durchaus nicht sämtlich befallen sind. Im übrigen keine Veränderung der Zellen und Kerne.

Leber: Ausnahmslos hochgradige Verfettung der Zellen, welche geschwollen erscheinen und die Kapillaren mehr oder minder komprimieren. Letztere sind meist blutleer. Nach CARROLL[12] finden sich auch Stellen mit kapillarer Hyperämie neben den meist durch Schwellung der Endothelien verstopften Kapillaren, was er als geradezu charakteristisch für Gelbfieber ansieht. Die Struktur der Läppchen kann gut erhalten sein, oft sieht man aber auch als Reste der Lobuli nur spärliche den Zentralvenen anliegende Zellinseln, in denen die Kerne gut erhalten zu sein pflegen. Bei frühzeitig auftretendem Tode (vierter Krankheitstag) finden sich nach MARCHOUX und SIMOND[54c] unter Auflösung des Zellprotoplasmas inmitten wahrhaftiger Blutseen nur einige Protoplasmareste und Kerntrümmer. Endet dagegen die Krankheit erst spät tödlich, so trifft man gelegentlich Regeneration des Lebergewebes, in anderen Fällen wieder Gewebsreste in der blutig durchtränkten Grundsubstanz. An den Gallengängen ist nichts Wesentliches zu konstatieren.

Nebennieren: starke fettige Degeneration (AUSTRAGESILO[147]), diese ist in der zona fasciculata am stärksten ausgesprochen (MARCHOUX und SIMOND[54c]).

Nieren: Das Wesentliche ist eine akute Degeneration des Epithels der Harnkanälchen, welche in der Rindensubstanz am stärksten ausgesprochen ist, sich aber auch noch bis in die Henleschen Schleifen und in die abführenden Kanälchen erstreckt. Vielfach sind die Epithelzellen ganz zugrunde gegangen. Wo sie erhalten

geblieben sind, nehmen sie namentlich in ihren dem Lumen zugekehrten Abschnitten, die wie aufgefasert erscheinen, den Farbstoff nicht recht an. Die Kerne sind zum großen Teile unfärbbar. In zahlreichen Kanälchen sind Zylinder anzutreffen, seltener sieht man kleinste Blutungen. Die Kapselräume der Glomeruli enthalten meist ein feinkörniges Exsudat, das Endothel der Knäuelgefäße weist einzelne Fettkörnchen auf, die Glomeruli sind seltener geschrumpft, meist geschwollen, die Kapillaren in der Regel stark blutgefüllt.

Magen: starke Füllung der Schleimhautgefäße, die zum Teil geborsten sind, Ansammlung von Fettkörnchen in den Belegzellen, weniger den Hauptzellen und den Oberflächenepithelien, welche abgehoben sind. Im allgemeinen erscheint die Schleimhaut auffällig gut erhalten.

Darmkanal: Hauptsächlich fällt Abhebung des Epithels durch eine Art Ödem auf, auch wenn die Untersuchung ganz kurz nach dem Tode gemacht wird. Die fettige Degeneration tritt an den Drüsenzellen gar nicht (Marchoux und Simond[54c]) nach anderen Autoren deutlich zutage. (Sodré und Couto[2], Havelburg[82]). Die strotzend gefüllten Blutgefäße sind vielfach rupturiert.

Milz: Sie weist stets starken Blutgehalt auf, gelegentlich kleine hämorrhagische Herde. Die Follikel zeichnen sich durch Kleinheit aus und erscheinen auseinandergerückt.

Auch an den übrigen Körperzellen tritt die Verfettung der Zellen bald schwächer bald stärker zutage. Insbesondere sind die Kapillarendothelien betroffen, ferner die eigentlichen Drüsenzellen. In einem Lymphdrüsenschnitt fanden Marchoux und Simond[54e] große mit Fetttröpfchen angefüllte Makrophagen, die Fettanhäufung erklären sie durch Eigendegeneration oder Phagozytose. Außer der Verfettung findet man keine spezifischen sonstigen Veränderungen. Eine sichere Diagnose ist, da Verfettung auch bei anderen Infektionskrankheiten beobachtet wird, aus einzelnen Organstücken durch die mikroskopische Diagnose einstweilen noch nicht möglich, während der makroskopische Leichenbefund, wie oben ausgeführt ist, eine solche unter gewissen Umständen zuläßt. Möglicherweise führt die spätere Entdeckung des spezifischen Erregers auch hierin eine Änderung herbei. Mikroorganismen findet man in manchen Fällen, am häufigsten scheinen sie in der Niere vorzukommen. Otto und Neumann[53] trafen meist Herde ovoider Kurzstäbchen, welche vorwiegend in den Gefäßen lagen, in der Milz einmal Häufchen ganz kleiner Kokken, niemals den von Durham und Myers[47] beschriebenen feinen Bacillus.

Pathogenese.

Wie aus dem Ergebnis der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung hervorgeht, kommen als wichtigste Veränderungen in Betracht: der Ikterus, die Stasen, insbesondere in den von der Pfortader abhängigen Gebieten, die sowohl in letzteren, wie auch sonst vorhandenen Blutungen, endlich die Zelldegenerationen in den Organen, vor allem im Herzfleisch, in der Leber, den Nieren, den Kapillaren. Dieser Befund bildet pathologisch-anatomisch an und für sich nichts Spezifisches, er kommt bei vielen in die Gruppe der hämorrhagischen Septi-

kämien gehörenden Krankheiten vor. Dieser Gruppe dürfte auch das Gelbfieber zuzurechnen sein. Die Entwicklung des Krankheitsprozesses bei letzterem kann man sich folgendermaßen vorstellen: die erste Periode mit ihren kongestiven Erscheinungen ist bedingt durch die Einwanderung und Vermehrung des spezifischen Keimes, mit der eine Produktion besonders heftig wirkender Toxine einhergeht, welche — ähnlich dem Gifte des Phosphors oder Arsens — eine Degeneration der Zellen zur Folge haben. Mit dem Verschwinden des Erregers aus dem Blute, also nach dem dritten Krankheitstage, sistiert die Toxinbildung, möglicherweise kommt der Vorgang durch die an diesem Tage oder kurz danach auftretende Temperaturerniedrigung zum Ausdruck. Aber die Einwirkung auf die Organzellen ist einmal erfolgt, sie sind mehr oder minder geschädigt und vom Intensitätsgrade der Schädigung hängt der Verlauf der zweiten Periode ab, welche somit nur einen Folgezustand der ersten darstellt. Sind die Zellen nur in geringem Grade von der Giftwirkung betroffen, wobei Menge und Virulenz des gebildeten Giftes, die Widerstandsfähigkeit und die natürlichen Schutzvorrichtungen des Körpers, endlich vielleicht auch die durch eine zweckmäßige rechtzeitige Behandlung erleichterte Ausscheidung eine Rolle spielen mögen, so können sie sich erholen und der Prozeß geht in völlige Heilung über. Im entgegengesetzten Falle kommt es zur Degeneration der Zellen, insbesondere in den oben erwähnten Organen, welche dann ihrerseits in der Folge ihre Funktionen nicht mehr ausüben können. Damit ist nun die weitere Komplikation eingetreten, daß die großen Unterleibsdrüsen — Leber, Niere — ihre Aufgabe, die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte, nicht mehr erfüllen. Hieraus resultiert eine Autointoxikation des Organismus mit ihren weiteren Konsequenzen auf die bereits geschädigten Zellen, andererseits aber auch durch die Behinderung des Pfortaderkreislaufes durch die erkrankte Leber eine Stase, welche, wenn auch vorwiegend auf die von der Pfortader abhängigen Gebiete des Abdomens beschränkt, doch auch die Zirkulation in den übrigen Gefäßbezirken mit beeinträchtigt und zwar um so eher, weil der Herzmuskel krankhaft verändert ist und in seiner Triebkraft erlahmt. So werden uns die vielfachen Stauungen, insbesondere in den Unterleibsorganen verständlich, ferner die enorme Empfindlichkeit der Leber- und Blasengegend auf Druck, welche wohl durch die Blutfüllung und die dadurch entstandene Kompression der Nerven veranlaßt ist und, wie im klinischen Teil angeführt war, ein sehr ungünstiges Prognostikon darstellt. Weiterhin trägt die Stase auch zu den zahlreichen Blutungen, namentlich im Magendarmkanal, aber auch sonst in den Geweben bei, indem die an und für sich schon zur Ruptur geneigten Kapillaren bei erhöhtem Druck erst recht nachgeben und die oft unstillbaren Hämorrhagien bewirken, welche eben auf dieses Moment, nicht aber auf mangelnde Gerinnbarkeit des Blutes zurückzuführen sind. Wie Marks[148] bei acht Fällen fand, ist die Gerinnbarkeit des Blutes beim Gelbfieber nicht von der Norm abweichend. Wenn die im zweiten Stadium der Krankheit vorgenommenen bakteriologisch-klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen oftmals ein positives Ergebnis hatten, so kann ein solches nicht überraschen, wenn man sich den Zustand des Verdauungskanales vergegenwärtigt, dessen durch Blutungen so hochgradig veränderte Innenfläche eine vorzügliche Eintrittspforte für alle möglichen im Intestinaltraktus vorhandenen Mikroorganismen abgibt. Ebenso werden auch an anderen Stellen des Körpers Bakterien ein-

dringen können. Die Anurie wird durch die degenerativen Prozesse der Nierenepithelien und das Sinken des arteriellen Druckes bedingt.

Über die Entstehung des Ikterus gehen die Meinungen noch auseinander. Sodré und Couto[2] nehmen an, daß die erkrankten Leberzellen keine Galle mehr zu bilden vermögen und daß das durch Wegfall seines natürlichen Ausscheidungsorganes im Blute zurückgehaltene Hämoglobin unter der Einwirkung des Gelbfiebertoxins in Gallenfarbstoff verwandelt wird. Sie erklären ausdrücklich, »der Ikterus beim Gelbfieber ist demnach ein hämatogener Ikterus.« Den gleichen Standpunkt scheinen Marchoux, Salimbeni und Simond[48] einzunehmen, indem sie schreiben »C'est parce que le foie ne fonctionne plus que l'hémoglobine n'est plus éliminée sous forme de pigments biliaires et qu'elle se fixe plus ou moins altérée dans les tissus«. Man würde dann aber doch Hämoglobinurie erwarten dürfen, diese wird aber beim Gelbfieber niemals beobachtet. Weiter steht der vorgenannten Erklärung von Sodré und Couto[2] der Umstand entgegen, daß es nach den Untersuchungen von Naunyn[149], Kunkel[149], Minkowski[149], Stadelmann[149] u. a. einen Ikterus ohne Vermittelung der Leber nicht gibt. Somit muß er also auch beim Gelbfieber ein hepatogener, durch Resorption von Galle in der Leber entstandener sein.

Da nun die großen Gallenwege immer frei gefunden werden und auch Galle, wenn auch in spärlicher Menge, in der Gallenblase gefunden wird, liegt die Annahme nahe, daß die Produktion nicht vollkommen aufgehoben, sondern nur stark herabgesetzt und ferner, daß der Abfluß der Galle durch die in der Leber sich abspielenden Prozesse nicht ganz verhindert, wohl aber stark behindert ist. Die Behinderung des Abflusses könnte man sich mit Hanot[150] so vorstellen, daß die geschwollenen Leberzellen die feinsten Gallenkapillaren im Inneren der Läppchen verlegen oder nur verengern, wodurch schon bei dem geringen Sekretionsdruck der Galle die Möglichkeit der Reabsorption gegeben ist, dabei brauchen — wie Verfasser im Gegensatz zu Sodré und Couto annehmen möchte — die unter höherem Druck stehenden intralobulären Venenwurzeln nicht dem gleichen Schicksal zu verfallen, so daß eine Aufsaugung der Galle trotzdem erfolgen könnte. Nach der von Liebermeister[151] und Havelburg[82] gegebenen Erklärung kommt der Ikterus durch Diffusion zustande, indem die geschädigten Leberzellen die ihnen sonst innewohnende Fähigkeit, die Galle zurückzuhalten und sie nur an die Gallenkapillaren abzuliefern, verloren haben, so daß die Galle dann in die Lymph- und Blutgefäße übertreten kann. Diese Auffassung scheint eher das Richtige zu treffen. Mit der zweifellos vorhandenen Herabsetzung der Gallenproduktion steht möglicherweise auch die Intensität des Ikterus in Beziehung, welche nach eigenen Wahrnehmungen des Verfassers und dem Urteil mit der Krankheit vertrauter Ärzte niemals so hohe Grade erreicht, wie sie z. B. beim einfachen katarrhalischen Ikterus nicht selten sind.

Es erübrigt noch, mit einigen Worten darauf einzugehen, weshalb die Milz beim Gelbfieber fast immer so wenig Veränderungen erkennen läßt. Verschiedene Erklärungen sind versucht worden. Marchoux und Simond[54c] meinen, daß die geringe Vermehrung des Volumens der starken passiven Blutfüllung zugeschrieben werden muß. Eine andere Anschauung geht dahin, daß vielleicht bei dem kurzen Verweilen des Erregers im Blute eine Vergrößerung des Organs nicht zustande kommt. Schließlich ist daran gedacht worden, daß das wesentliche Moment beim

Gelbfieber ja eine Giftwirkung ist und daß möglicherweise gerade dessen Toxin keinen Einfluß auf die Milz zu entfalten vermag, während ein solcher bei anderen Toxinen bakteriellen oder anderen Ursprungs nicht vermißt wird.

VIII. Prophylaxe.

Die Bekämpfung des Gelbfiebers hat, nachdem die alleinige Übertragung durch Stegomyia calopus, welche sich nur am kranken Menschen infizieren kann, sichergestellt ist, lediglich den Menschen und die Mücke zu berücksichtigen. Alle desinfektorischen Maßnahmen alten Stils sind überflüssig und völlig nutzlos, wie die S. 160 gegebene Tabelle beweist. Die Verhältnisse liegen hier ganz ebenso wie bei der Malaria, nur mit dem Unterschiede, daß wir den Erreger des Gelbfiebers nicht kennen, andererseits jedoch genau wissen, daß er nur bis zum vierten Tage nach dem Auftreten manifester Krankheitserscheinungen im Blute der Befallenen vorhanden ist.

Da wir weiter wissen, daß die Seuche infolge der für das Gedeihen der Stegomyia erforderlichen Außentemperatur nur dort festen Fuß fassen und sich weiter verbreiten kann, wo die Nachtmittel nicht unter 22° heruntergehen, sind alle Gegenden mit dauernd niedrigeren Temperaturen vor dem Gelbfieber sicher. Sie bedürfen keinerlei Verhütungsmaßnahmen. Ja, es ist sogar fraglich, ob eine ad hoc mitgebrachte, infizierte Mücke, die man bei niedriger, aber die Stechlust noch nicht ganz aufhebender Außenwärme einem disponierten Individuum ansetzen würde, die Krankheit übertragen könnte, da nach dem Ergebnis der experimentellen Versuche eine bestimmte Außentemperatur im Augenblick des Stechens notwendig erscheint. Wenn Verfasser auf diesen Punkt hier nochmals zurückkommt, so geschieht es, weil er vielleicht eine Erklärung dafür bietet, weshalb in den deutschen und anderen im Norden Europas gelegenen Seehäfen, in denen früher auch zahlreiche infizierte Zuckerschiffe eingelaufen sind, nie eine Erkrankung der das Schiff betretenden Personen bekannt geworden ist.

Dagegen ist der Ausbruch des Gelbfiebers in allen Gegenden zu befürchten, deren klimatische Bedingungen das Fortkommen der Stegomyia calopus gestatten. Es wird ohne weiteres ausbrechen, wenn die Mücke dort heimisch ist und an einem frisch infizierten Ankömmling zu saugen Gelegenheit hat. Für den Fall, daß die Mücke am Orte fehlt, ist daran zu denken, daß sie gleichzeitig mit dem Kranken ihren Einzug halten kann und sich dort vermehrt. Einen Beweis liefert das früher so oft heimgesuchte New York.

In beiden Fällen müssen die gleichen Vorsichtsmaßregeln zur Anwendung kommen. Gefährdeter ist natürlich eine Gegend, in welcher die Stegomyia bereits vorhanden ist.

Die Einschleppung kann auf dem Wasserwege — durch Schiffe — und auf dem Landwege erfolgen. Wenn letzterer in Betracht kommt, sind die Aussichten auf Fernhaltung der Krankheit nur äußerst gering, da der Verkehr nicht genügend kontrolliert werden kann. Übrigens spielt der Landweg nur eine nebensächliche Rolle, Howard[160] betont namentlich die durch Eisenbahnen drohende Gefahr. In weitaus der Mehrzahl der Fälle haben Schiffe den Keim, sei es im Menschen, sei es in der Mücke, verschleppt.

Schiffe, die aus einem Gelbfieberland kommen, bedürfen sorgfältiger Überwachung. Sie müssen mehrere hundert Meter weit vom Ufer vor Anker gehen, die Nähe anderer Schiffe, von Hafenanlagen und Docks vermeiden. Erst nach stattgehabter Besichtigung darf das weitere Schicksal des Schiffes entschieden werden.

Sind während der Reise keinerlei verdächtige Erkrankungsfälle vorgekommen und seit Verlassen des verseuchten Hafens wenigstens zwölf Tage verflossen, lassen sich Stegomyien auch nicht an Bord nachweisen, so kann die »libera practica« in einem stegomyienfreien Lande sofort erteilt werden. Besonders verdächtig auf Moskitos sind Schiffe, die in der Nähe des Landes vor Anker gegangen waren, ferner Frucht- und Zuckerschiffe — deshalb verbietet an der westafrikanischen Küste die französische Regierung die Einfuhr von Früchten und unverpacktem Zucker aus infizierten Orten. Schiffe, in denen Stegomyien angetroffen werden, müssen mit schwefliger Säure ausgeräuchert werden, ehe sie sich dem Lande nähern dürfen. Die Passagiere können sofort gelandet werden, falls im Ankunftshafen Stegomyien nicht vorkommen. Die Gefahr eines Transportes von Stegomyien im Gepäck (Koffern u. dgl.) ist nach den experimentellen Versuchen von Otto und Neumann[53] so außerordentlich gering, daß sie vernachlässigt werden kann*). Sind Stegomyien aber im Ankunftshafen heimisch, so ist bezüglich der Passagiere die größte Vorsicht geboten, namentlich, wenn auf der Reise unter diesen Gelbfieberfälle oder auch nur fieberhafte Erkrankungen, deren Ursache nicht unzweideutig nachgewiesen werden kann, aufgetreten sind. Je nach dem Einzelfall wird man alle Personen konzentrieren; jeder, dessen Temperatur 37,6 übersteigt, ist mückensicher unterzubringen. Oder man wird nur solche sofort unter Netzschutz nehmen, die erhöhte Körpertemperatur aufweisen, die übrigen dürfen nicht ins Innere weiter reisen, sondern müssen sich zweimal täglich dem Arzt vorstellen, der bei Erhöhung der Körpertemperatur die sofortige Verbringung unter das Moskitonetz anordnet. Die Beobachtung hat bis zum Ablauf des zwölften Tages nach Verlassen des Schiffes anzudauern. Nur so läßt sich die Gefahr, daß Personen mit ambulatorischem Gelbfieber die Krankheit einschleppen, ausschließen.

Die Schiffe selbst müssen eine Infektion mit Gelbfieber dadurch zu vermeiden suchen, daß sie an Gelbfieberplätzen keine erkrankten Personen an Bord nehmen und möglichst weit vom Lande vor Anker gehen. Von den Schiffsinsassen darf niemand abends und nachts an Land weilen. An besonders gefährlichen Plätzen empfiehlt sich vor Verlassen des Hafens eine Räucherung des Schiffes, wie sie bei den Fruchtschiffen, welche von Zentralamerika nach den Vereinigten Staaten fahren, unter ärztlicher Aufsicht ausgeführt wird.

Werden Schiffe mit Gelbfieber an Bord in einem infektionsfähigen Hafen abgewiesen und sind sie gezwungen, ihren Lebensmittel- und Kohlenvorrat zu ergänzen, so muß das Übernehmen der Vorräte am hellen Tage möglichst entfernt vom Lande stattfinden. Es darf niemand das infizierte Schiff betreten.

Selbstverständlich müssen alle Gegenden, für die eine Gelbfiebergefahr besteht, mit der Möglichkeit einer Infektion trotz aller Vorsicht rechnen, wenn sie mit Gelbfieberherden Verbindung haben. Sie dürfen

*) Vgl. hierzu auch Grubbs, A note of mosquitoes in baggage. Yellow fever Institute, bulletin Nr. 6, U. S. Marine Hospital Service.

sich nicht allein auf den Schutz verlassen, welchen eine auch noch so rigorose Überwachung des Schiffsverkehrs gewährt, sondern müssen vorher schon geeignete Maßnahmen treffen, daß die Krankheit keinen günstigen Boden vorfindet. Die wichtigste Forderung ist die Stegomyiabekämpfung — denn ohne Stegomyia kein Gelbfieber, ohne ihr reichliches Vorhandensein kein epidemisches Auftreten. Die große Epidemie von New Orleans 1905 war nach BOYCE[126] dem Umstande zuzuschreiben, daß man sich zu sehr auf die gewiß ausgezeichnete Schiffsüberwachung in den nicht fern liegenden Fruchthäfen Zentralamerikas verlassen und die Bekämpfung der Stegomyien, welche in den vielen tausend ungeschützten Zisternen der Stadt ausgezeichnete Brutplätze fanden, vollständig vernachlässigt hatte. Als erste Forderungen für solche gefährdete Gegenden seien Aufklärung der Bevölkerung, Vorhandensein der erforderlichen Abwehrmittel (Isoliervorrichtungen, Hospitäler, Depot für Utensilien zur Räucherung usw.) und ausreichenden speziell ausgebildeten Sanitätspersonals mit ärztlicher Oberaufsicht genannt.



Fig. 12. Vorbereitung zur Abdichtung eines Gelbfieberhauses. Vor der Räucherung.

Ist das Gelbfieber endemisch, so kann in zivilisierten Ländern nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse epidemisches Auftreten mit Sicherheit verhütet werden, ja sogar die vollständige Ausrottung der Krankheit gelingen.

Die Prophylaxe muß darin bestehen, daß zunächst Stechmücken von Gelbfieberkranken abgehalten werden, sodann müssen als infektionsverdächtig alle in der Umgebung des Kranken befindlichen Mücken vertilgt werden, endlich ist dafür Sorge zu tragen, daß die Stegomyien überhaupt nach Möglichkeit ausgerottet werden. Mit einem vollen Erfolg der Vernichtung der Stechmücken würde die Brücke zu weiterer Verbreitung abgebrochen sein, außerdem wissen wir, daß gelegentlich der Keim auf die Nachkommenschaft der Mücke übergehen kann*).

Obligatorische Anzeigepflicht jeder verdächtigen Erkrankung, ja selbst jeder fieberhaften Erkrankung, als deren Ursache Gelbfieber nicht sofort ausgeschlossen werden kann, muß die Auffindung der Kranken ermöglichen. Diese werden sogleich mückensicher in ihrer Wohnung untergebracht oder in ein vor Mückenzutritt gesichertes Hospital überführt. Das Krankenzimmer, sowie sämtliche Räume des Hauses, je den Umständen nach auch die umgebenden Häuser werden durch Verkleben aller Fugen mit Papier abgedichtet, Hallen durch Leinwandplanen geschlossen und sodann ausgeräuchert, damit diejenigen Stegomyien,

*) Eine eingehende Schilderung der Technik der öffentlichen Gelbfieberbekämpfung, wie sie als Muster dienen kann und durch CRUZ für Rio de Janeiro geschaffen ist, findet sich bei OTTO und NEUMANN[53].

welche sich schon am Kranken infiziert haben, abgetötet werden (siehe Fig. 12—15). Schließlich werden die übrigen Bewohner des Hauses beobachtet (insbesondere bedarf es Feststellung der Körpertemperatur) und alle Mückenbrutplätze zerstört. Bei sekundären Fällen wird in der gleichen Weise vorgegangen.

Fig. 13. Verklebung vor der Räucherung.

Unabhängig von diesen Maßnahmen muß ein unerbittlicher Krieg gegen die Stegomyien geführt werden. Diese sind im Großen nur in der jungen Brut angreifbar. In den Häusern und deren Umgebung sind Wasserfänger und alle Wasseransammlungen zu beseitigen, die nicht unbedingt notwendig sind. Die Stegomyia weiß sie zur Eiablage an den entlegensten Orten zu finden und verschmäht den kleinsten und schmutzigsten Wasserrest nicht. Die Nutzwasservorräte, insbesondere Zisternen und Tanks müssen mit mückensicherem Stoff oder einem dicht schließenden Deckel bedeckt werden. Kühler für Getränke füllt man, wie dies in Lome (Togo) geschieht, zweckmäßig mit Seewasser. Ist eine Beseitigung überflüssiger Wasseransammlungen nicht möglich, so sind diese mit Petroleum oder Saprol (10 g pro Quadratmeter Fläche) etwa alle 8 Tage zu überschütten. Luxusgewässer, wie Springbrunnen besetzt man mit Fischen, welche rasch mit den Larven und Puppen aufräumen. Die geflügelten Mücken können unter gewissen Umständen — wenn sie z. B., wie in Rio de Janeiro in den Meteor-



Fig. 14. Verschluß von Hallen vor der Räucherung.

wasserkanälen entstehen — durch Ausräucherung der abgedichteten Kanäle in Masse vernichtet werden (Fig. 16). Einer Art Mückenfalle bedient man sich in Cotonou (Dahomey). Dort sind zahlreiche Löcher von etwa einem Fuß Tiefe in schräger Richtung so in die Erde gegraben, daß ihr Kanal der vorherrschenden Windrichtung entgegengesetzt liegt und auch die Sonne nicht in das blinde Ende hineinscheinen kann. Die Mücken suchen am Tage, um sich vor dem Einfluß des Windes und der Sonnenstrahlen zu schützen, diese Löcher auf. Täglich brennt ein Mitglied der Mückenvernichtungsbrigade mit einer Fackel sämtliche Löcher aus, wodurch eine Unzahl der Insekten vernichtet wird.



Fig. 15. Verschluß der Außentüren nach Anzünden des Schwefels.

Der Krieg gegen die Stegomyia muß selbstverständlich systematisch und dauernd geführt werden. Zu seiner Durchführung ist eine fest organisierte und gut disziplinierte eigene Kolonne notwendig, welche so stark an Personal sein muß, daß jeder Distrikt alle zehn Tage revidiert werden kann. Die Bevölkerung muß zur Mitwirkung durch Belehrung und Strafandrohung erzogen werden, so daß sie von selbst für Beseitigung der Brutgelegenheiten und Larvenherde sorgt.



Fig. 16. Claytonapparat, die Meteorwasserkanäle in Rio de Janeiro ausräuchernd.

Nach diesen Grundsätzen ist zum ersten Male von den Vereinigten Staaten in Havanna die Gelbfieberbekämpfung eingeleitet worden. GORGAS[152] erreichte, daß nach jahrhundertelangem Verweilen die Krankheit völlig erlosch, obgleich durch Schiffe mit Kranken, die aus amerikanischen Häfen eintrafen, gelegentlich die Möglichkeit der Neueinschleppung gegeben war. Wenn die Seuche neuerdings wieder festen Fuß fassen konnte

(v. Ezdorf[154]), so liegt dies an einer Vernachlässigung der Bekämpfungsmaßnahmen, welche seit Einführung der Selbstverwaltung eingetreten ist. (Journ. of Trop. Med., 1906, p. 387 und Journ. of the Am. Med. Assoc., 1906, Nr. 21, p. 1744.) Auch die Erfolge in Rio de Janeiro, wo die politischen Verhältnisse ein energisches Vorgehen ganz außerordentlich erschweren und auch durch die ungeheure Ausdehnung der Stadt mit ihren vielen Vororten ganz besondere Schwierigkeiten zu überwinden sind, blieben nicht hinter den Erwartungen zurück, wie die Statistik von Marchoux[153] zeigt. Endlich setzt die rasche Unterdrückung des Gelbfiebers in New Orleans 1905 die Wirksamkeit der modernen Maßnahmen in das hellste Licht. Es gelang die Seuche, welche 1898 13,817 Erkrankungen und 3,984 Todesfälle veranlaßt hatte, innerhalb weniger Monate so einzuschränken, daß sie in der von Stegomyien wimmelnden ganz unvorbereiteten, 325,000 Einwohner zählenden Stadt 1905 nur 3,384 Erkrankungs- und 443 Todesfälle veranlaßte und vor Eintritt des Winters völlig erlosch, ein Triumpf für die medizinische Wissenschaft, wie es Boyce[126] in seiner trefflichen Beschreibung der Epidemie nennt.

Für die Räucherung infizierter Stätten ist Anzünden von Schwefel das geeigneteste Mittel, man rechnet pro Kubikmeter Rauminhalt bei guter Abdichtung 10 g, bei ungenügender 20 g und mehr. Pyretrumpulver in der gleichen Dosis hat nur eine mückenbetäubende Wirkung, die Mücken müssen nach dem Räuchern sogleich zusammengekehrt und verbrannt werden. Auch Tabak wird mit Erfolg verwendet (Rosenau, Parker, Francis und Beyer[52]), doch wird man sich seiner des üblen Geruches halber nur im Notfalle bedienen. Alle diese Mittel werden, mit Spiritus übergossen, in eisernen Pfannen verbrannt, schweflige Säure kann auch durch Claytonapparat eingeleitet werden. Die betreffenden Räume müssen 2 Stunden geschlossen bleiben. Räucherungen mit Pyretrum sind anwendbar, ohne daß die Bewohner das Zimmer zu verlassen brauchen. Formalin und Kohlenoxyd töten die Stegomyien nicht mit Sicherheit ab.

Als Ersatzmittel für die schweflige Säure, deren Anwendung, wie bekannt, Stoffe, Metalle u. dgl. ruiniert, empfiehlt neuerdings Berry[155] Erhitzen von »Culicide«, einer Mischung von Karbolsäure und Kampfer. Auf 1000 Kubikfuß sollen 4 Unzen verwendet werden. Die Dauer der Einwirkung soll 2 Stunden betragen. Die Kosten stellen sich bei niedrigem Kampferpreise kaum höher als bei Schwefelräucherung. Das Mittel ist aber feuergefährlich. Francis[156] weist auf das als Nebenprodukt bei der Terpentinfabrikation gewonnene »Pyroforme« hin. Sein Preis stellt sich gleichfalls nicht höher als der des Schwefels. Verdampft man 265 ccm auf 1000 Kubikfuß Raum, so sind die Mücken nach 1 Stunde abgetötet. Selbst Früchte sollen bei seiner Anwendung nicht leiden.

Der Netzschutz kann durch Sicherung aller Öffnungen des Hauses mit Drahtgaze oder Einzelnetze aus Stoff durchgeführt werden, endlich durch Anbringung mückensicherer Verschläge mit Vorbau und Doppeltür, wie sie Marchoux[157] angegeben hat. Die erstere Methode ist leider außerordentlich kostspielig, da kein Metall — vielleicht mit Ausnahme des sehr teuren Nickels, dessen Preis pro Quadratmeter Netzstoff etwa 18 Mark beträgt — den tropischen Witterungseinflüssen länger als 2 Jahre standhält. Deshalb sind die Marchouxschen Kammern, welche auch den Vorteil bieten, daß sie zusammensetzbar, leicht transportabel

und rasch aufzustellen sind, für Krankenhäuser mit großen Sälen sicher vorzuziehen (Fig. 17).

Nach dem gleichen Prinzip können im Notfalle Holzrahmen anstatt der eisernen in Verwendung kommen, die Drahtgaze läßt sich durch Stoffgaze ersetzen. Jeder Kasten hat Raum für zwei Betten und einen Tisch. Die Doppeltüren sind so durch Gewichte verkuppelt, daß Offenstehen und gleichzeitiges Öffnen beider Türen unmöglich ist.

Von der allergrößten Bedeutung ist die Maschenweite des Netzes. Nur Netzstoffe mit einer solchen von nicht mehr als 1,5 mm Breite gewähren Sicherheit gegen Zutritt der Stegomyia calopus, die bedeutend kleiner als andere Stechmücken ist.

Die Bekämpfung des Gelbfiebers in unzivilisierten Gegenden, so z. B. in Westafrika ist mit den größten Schwierigkeiten verbunden. Nur dort, wo Europäer in größerer Zahl weilen, erscheinen öffentliche Maßnahmen mit ihren großen Kosten berechtigt*), aber auch dann muß der Erfolg hinter dem in Orten mit weißer Bevölkerung erreichten zurückstehen. Aufklärung der Eingeborenen, die man doch nicht ganz aus den europäischen Vierteln verbannen kann, ist nur bis zu einem gewissen Grade zu erzielen, die Diagnose im Anfangsstadium oder bei ambulatorischen und abortiven Erkrankungen noch viel schwieriger als beim Europäer, eine Überwachung der fluktuierenden Bevölkerung unmöglich.



Fig. 17. Netzkasten nach Marchoux im Gelbfieberkrankenhause São Sebastião (Rio de Janeiro).

Auch verhindert die Beschaffenheit der Wohnstätten mit ihren Spalten und Löchern eine wirksame Ausräucherung, so daß man schon die Zerstörung der ganzen Wohnung vornehmen muß, die in Dakar, wie man Verfasser dort mitteilte, mit Petroleum übergossen und angezündet wird, um ein Entweichen der Mücken durch die Öffnungen des Hauses bzw. der Hütte zu verhindern. Nur unter besonderen Umständen wird man sich zu solchem Vorgehen entschließen können. Das einzige Mittel, welches mit absoluter Sicherheit Erfolg verspricht und auch ohne allzugroße Kosten durchgeführt werden kann, ist die Stegomyienvernichtung. Es gelingt in der Tat diese, wie wir gesehen haben, so am Hause und dessen Umgebung haftende Mücke trotz der zahlreichen Brutgelegenheiten in der Umgebung der Eingeborenenhütten (Töpfe, Kalabassen u. dgl.) derart an Zahl zu reduzieren, daß sie praktisch nicht mehr ins Gewicht fällt, und damit ist epidemisches Auftreten des Gelbfiebers ausgeschlossen, auch der Weiterverbreitung der

*) Solche hat man in Conakry (Guinée française) nicht gescheut.

Krankheit ein mächtiger Damm vorgesetzt. Lome in Togo blieb 1905 und 1906 vor dem Gelbfieber bewahrt, obgleich in der Nähe Fälle vorgekommen waren, weil die Bekämpfung der Stechmücken dort schon seit 1903 auf Anordnung des kaiserlichen Gouvernements stattfand und die Überträger fehlten.

An die Stelle behördlicher Prophylaxe und allgemeiner Maßnahmen muß an solchen Orten, wo Europäer nur vereinzelt wohnen, der persönliche Schutz treten. Eine sicher wirkende Impfung gibt es noch nicht. Die so außerordentlich geringe Sterblichkeit ganz kleiner Kinder an Gelbfieber läßt es, wie Marchoux und Simond[51b] sich ausdrücken, als moralisch berechtigt erscheinen, diesen an einem Gelbfieberherd zur Erzeugung von Immunität die Krankheit einzuimpfen. Bei Erwachsenen ist aber der Verlauf nicht vorauszusehen. Wenn die milde Erkrankung, welche bei dem einen positiven Versuche der Übertragung durch eine hereditär infizierte Mücke eintrat, auch an die Abschwächung des Giftes durch Passage von einer Mückengeneration auf die andere denken läßt und das Suchen nach einer Impfung in neue Bahnen gelenkt hat, so müssen doch erst weitere experimentelle Erfahrungen abgewartet werden, ehe an eine praktische Verwendung zu denken ist. Der Weg erscheint einstweilen nicht sehr aussichtsvoll.

Auch die Injektion 5 Minuten auf 55° erhitzten Serums oder von Blut, das defibriniert und wenigstens 8 Tage lang unter Luftabschluß aufbewahrt ist, von Blut der Kranken nach dem 4. Krankheitstage, von Rekonvaleszentenblut gewährt keinen sicheren Schutz. Bei den betreffenden Versuchen von Marchoux, Salimbeni und Simond[48] traten zwar präventive Eigenschaften deutlich hervor, es bedarf aber noch weiterer Nachprüfungen.

Der Aufenthalt an infizierten Örtlichkeiten schließt, wie allgemein anerkannt wird, in der Zeit von 7 Uhr vormittags bis $5^1/_2$ Uhr nachmittags kaum eine Gefahr in sich. Die Fremden in Rio de Janeiro bleiben, wie wir gesehen haben, trotz Verweilens in der Stadt selbst bei ausgebreiteter Epidemie verschont, wenn sie nur die Nacht dort nicht zubringen, sondern sich nach dem immunen Petropolis zurückziehen. Infizierte Stätten sollen daher in den späteren Nachmittagsstunden, besonders aber zur Nachtzeit gemieden werden. Sicherung der Behausung gegen Mückenzutritt, unter allen Umständen aber Schlafen unter einem dicht schließenden Moskitonetz, das allabendlich auf Löcher und eingedrungene Moskitos abzusuchen ist, bildet das wichtigste Schutzmittel gegen eine Ansteckung. Das Wohnhaus soll man möglichst entfernt von anderen Wohnstätten, insbesondere den Hütten der Eingeborenen, errichten und so zur Windrichtung gelegen, daß der nachts vorherrschende Wind zuerst die eigene Wohnstätte bestreicht und keine Mücken aus den Eingeborenenhäusern zuführt. Haus und Umgebung sind frei von Mückenbrut zu halten, alle Wasserfänger (Schalen, Scherben, Konservendosen usw.) zu entfernen, Tümpel trocken zu legen oder zu ölen, die Vegetation um das Haus möglichst zu beschränken*). Im speziellen bedürfen Wassertanks und Zisternen der Überwachung, da die Dienerschaft die nötige Vorsicht oft außer acht läßt (Wiederaufsetzen des Deckels nach Benutzung). Wöchentlich einmal muß eine Revision des Hauses und seiner Umgebung (insbesondere auch der Räumlichkeiten für die Bedienung) stattfinden. In

*) Dies gilt namentlich für hohle Baumstämme z. B. alte Papayabäume, in denen man häufig Stegomyialarven zur Regenzeit findet.

der Wohnung bzw. dem Lager dulde man keinen Besuch fremder Eingeborenen, vornehmlich zur Nachtzeit, damit die durch Ambulatorii drohende Gefahr möglichst verringert wird.

Muß der Europäer durch verdächtige Gegenden reisen, so raste er nachts möglichst entfernt von menschlichen Ansiedelungen. Außerhalb derselben ist die Gefahr, von infizierten Stegomyien gestochen zu werden, nur sehr gering, da die Mücke eben ein »Hausmoskito« ist und fern vom Menschen ja auch keine Gelegenheit hat, sich zu infizieren. Selbstverständlich ist aber Schlafen unter dem Moskitonetz auch hier Bedingung. Einreiben ätherischer Öle u. dgl. in die Haut ist von unsicherer Wirkung bzw. ganz nutzlos, wie Otto und Neumann[53] durch eingehende Versuche nachweisen konnten, abgesehen von dem auf die Dauer unerträglichen Hautreiz. Die Stegomyien werden nur so lange abgehalten, als die ätherischen Öle nicht verdunstet sind, welche ihre Tracheen reizen, der Riechstoff ist völlig belanglos.

Literatur.

[1] Hirsch, Die allgemeinen akuten Infektionskrankheiten. Stuttgart 1881, S. 223 ff. — [2] Sodré und Couto, Das Gelbfieber. Spez. Path. u. Therap. von Nothnagel. Wien 1901, 5. Bd., 4. Teil, 2. Abt. — [3] Sternberg, The history and geographical distribution of yellow fever. Janus, Archiv. Internat. pour l'histoire de la médecine et pour la géographie médicale. Amsterdam 1896/97, p. 196 ff. — [4] Pym, Observations on the Bulam fever. 1815. — [5] Goeldi, Stegomyia fasciata, der das Gelbfieber übertragende Moskito. Extrait des Comptes rendues du 6. Congrès international de Zoologie. Session du Berne 1904. — [6] Reincke, Die Bedeutung des Gelbfiebers für den Norden Europas. Hamburg 1875. — [7] Mélier, Rélation de la fièvre jaune survenue à S. Nazaire en 1861. Paris 1863. Mémoires de l'Académie de Médecine, vol. 26. — [8] Eager, Yellow fever in France, Italy, Great Britain and Austria and the bibliography of Yellow fever in Europe. Yellow fever Institute, Bulletin No. 8, May 1902. — [9] Leudesdorf, Nachrichten über die Gesundheitszustände in überseeischen Plätzen. Heft 5, S. 4. — [10] Matthaei, Untersuchungen über das gelbe Fieber. Hannover 1827. — [11] Dr. Bulhões Carvalho, Contribução para o estudo epidemiologica da febre amarella. Rio de Janeiro 1903. — [12] Carroll, Gelbfieber. Mense, Handbuch der Tropenkrankheiten, 1905, 2. Bd., S. 109. — [13] Marchoux et Simond, La fièvre jaune. Extrait du Bulletin de l'Institut Pasteur, t. 2, No. 2. — [14] Primet, Rapport sur l'Epidémie du fièvre jaune au Soudan. Arch. de Méd. Navale et Coloniale, 1891/92, t. 59. — [15] F. Plehn, Die Kamerunküste. Berlin 1898, S. 220. — [16] Wicke, zit. nach Otto (cfr. Nr. 17). — [17] Külz, zit. nach Otto, Über Gelbfieber in Afrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, Bd. 11. — [18] Krueger, Die Gelbfiebererkrankungen in Togo von 19. IV. bis 4. V. 1906. Ebd., 1906, Bd. 10, S. 653 ff. — [19] Hirsch, Über die Verbreitungsart von Gelbfieber. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, 1872, 4. Bd., S. 354. — [20] Manson, The Danger of introducing yellow Fever into Asia when the Panama Canal is opened. Journ. of Trop. Med., 1903, t. 6, No. 5, p. 76/77. — [21] Leigh, Sanitation and the Panama Canal. Lancet, 1903, 3. VI, p. 1530 ff. — [22] Gray, Remarks on the Panama Canal and the introduction of yellow fever into Asia. Journ. of Trop. Med., 1903, t. 6, No. 20. — [23] Desfosses, zit. nach Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, H. 5, S. 172 (Presse méd., 17. XI. 1906). — [24] Béranger-Feraud, Traité de la fièvre jaune. 1890. — [25] Elliot, Yellow fever in West-Africa. Journ. of Trop. Med., Juli 1899, p. 317. — [26] Browne, Journ. of Trop. Med., 1901, 1. IV., p. 109/10. — [27] Theobald, A Monograph of the Culicidae or Mosquitos. London 1901, vol. 1. — [28] Below, Impaludismus, Bakteriologie und Rassenresistenz. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1897, Bd. 1, S. 106. Ferner: Schwarzwasserfieber ist Gelbfieber. Med. Zentralzeit., Jahrgang 1895, Nr. 44. — [29] Chervin zit. nach Lancet, 1906, vol. 2, p. 589. — [30] Chantemesse & Borel. Moustiques et Fièvre Jaune. Paris 1905, p. 40 ff. — [31] Sternberg, Yellow Fever (in Davidson, Hygiene and Diseases of Warm Climates. Edinburgh and London 1893. p. 294). — [32] Cochran, Handbuch d. spez. Therap. inn. Krankh., Bd. 1 (Pentzoldt u. Stintzing), S. 439 ff. — [33] Sanarelli zit. nach Sodré und Couto (cfr. Nr. 2). — [34] Strain, Yellow fever its Mode of dissemination. Journ. of Trop. Med., April 1899, No. 9. — [35] Roche cit. nach Barrada, Bacteriologia de la fiebre amarilla.

Revista de la Sociedad Médica Argentina. Buenos Ayres 1901. — [36] HAMMOND zit. nach BARRADA (cfr. Nr. 35). — [37] NOTT, On the natural story of Yellow fever. Med. Rec., Dez. 1871. — [38] HAVELBURG, Die Ursache des gelben Fiebers und die Resultate der prophylaktischen Bekämpfung desselben. Hyg. Rundschau, 1905, Nr. 12. — [39] C. FINLAY, El mosquito hipoteticamente considerado como agente de transmission de la fiebre amarilla. Ann. Roy. Acad. de la Havane, 1881, t. 18. Arch. Méd. Navale, Avril 1883. Fiebre amarilla experimental comparada con la natural en sus formas benignas, Habana 1884. Lettre au directeur des Arch. de méd. navale. (Arch. Méd. Nav.) Mai 1884. Apuntas sobre la historia primitiva de la fiebre amarilla. La Havane 1884. — C. FINLAY et DELGADO, Statistiques des inoculations amarilles. Trad. Vincent, Arch. Méd. Nav., 1891. — [40] CORRE, Revue critique sur une nouvelle théorie pathogénique de la fièvre jaune. Arch. de méd. nav., Paris 1883, t. 39, p. 67—70. — [41] STERNBERG, Dr. Finlays mosquito inoculations. Americ. journ. med. sc., 1891, vol. 102, p. 264—268. — [42] GORGAS, Recent experiences of the United States Army with regard to sanitation of yellow fever in the tropics. Journ. of Trop. Med., 1903, vol. 6, p. 50. — [43] REED, CARROLL, AGRAMONTE u. LAZEAR, Preliminary note on the etiology of yellow fever. Philad. Med. Journ., 1900, Oct. 27. Ferner: American. Public. Health Assoc. Columbus. Ohio 1903. — [44] CARTER, A note on the interval between infecting and secondary cases of Yellow fever. New Orleans Med. Journ., May 1900. — [45] REED, Recent Researches concerning the Etiology, Propagation and Prevention of yellow fever by the United States Army Commission. The Journ. of Hyg., 1. April 1902, vol. 2, No. 2. — [46] SANARELLI, La propagation de la fièvre jaune. Rev. d'Hyg. et de Polices Sanitaire, Mai 1906. — [47] DURHAM, Report of the yellow Fever Expedition to Pará. Thompson Yates Laboratories Reports, 1902, vol. 3, Part. 2. — [48] MARCHOUX, SALIMBENI et SIMOND, La fièvre jaune. Rapport de la mission française. Ann. Pasteur, 1903, t. 17, 25. XI. — [49] GUITERAS, Experimental yellow fever at the inoculation of the sanitary departement of Havana with a view to producing immunization. Departamento de Sanidad Habana, Cuba, und Amer. med. 1901, 2. — [50] BARRETO, DE BARROS et RODRIGUEZ, Travaux touchant la prophylaxie de la fièvre jaune. 1901—1903. Service sanitaire de S. Paulo, 1904. — [51] PARKER, BEYER u. POTHIER, A study of the Etiology of Yellow fever. Yellow fever Institute, Bulletin, No. 13. — [52] ROSENAU, PARKER, FRANCIS und BEYER. Experimental studies in yellow fever and malaria at Vera Cruz, Mexico. Yellow fever Institute, Bulletin, No. 14. — [53] OTTO und NEUMANN, Studien über Gelbfieber in Brasilien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 51, S. 369. — [54] MARCHOUX et SIMOND, a) Études sur la fièvre jaune. Deuxième Mémoire. Ann. Pasteur, T. 25, Janvier 1906. b) Études sur la fièvre jaune. Troisième Mémoire. Ibid., T. 25, Février 1906. c) Études sur la fièvre jaune. Quatrième Mémoire. Ibid., T. 25, Mars 1906. — [55] DON JUAN MANUEL AREJULA, Brève description de la fièvre jaune, qui a regné à Cadix et dans les lieux circumvoisins en 1800 etc. Madrid 1806. — [56] CORRE, De l'étiologie et de la prophylaxie du typhus amaril (fièvre jaune). Arch. de méd. nav., 1882, Janv. Mars. — [57] CORNILLIAC, Études sur la fièvre jaune à la Martinique. Paris 1876. — [58] MARCHOUX, Bulletin de l'Institut Pasteur, 1907, No. 5, 15. III. — [59] THOMAS, Yellow Fever in the Chimpanzee. Brit. Med. Journ., 1907, No. 2403, p. 138. — [60] REED, CARROLL u. AGRAMONTE; American med., 6. Juli 1901, p. 11. — [61] MARCHOUX et SIMOND, La transmission héréditaire du virus de la fièvre jaune chez le Stegomyia fasciata. Soc. de Biol., 1905, T. 59, No. 27, p. 259/60. — [62] ROSENAU and GOLDBERGER, Yellow fever Institute, Bulletin Nr. 15. The hereditary Transmission of the yellow fever parasite in the Mosquito. Washington 1906. — [63] Lancet, 1906, No. 4348, p. 1810. — [64] BÉRANGER-FERAUD zit. nach MARCHOUX u. SIMOND (cfr. 54a). — [65] YBARRA, Yellow Fever in Cuba and its Means of Propagation. Lancet, 1907, 23. III., p. 837. — [66] BLANCHARD, Mitteilung der Publ. Health Reports, 1907, No. 14, p. 381. — [67] BERRY, Ability of the larvae and pupae of the Stegomyia to withstand desication. Publ. Health Reports, 1905, No. 24, p. 1148 ff. — [68] FRANCIS. Ibid., 1907, No. 14. p. 381/83. — [69] Zit. nach THEOBALD (cfr. Nr. 27). — [70] BANDI, Klinisch-experimentelle Studien über die Ätiologie und Pathogenesis des gelben Fiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 46. — [71] GAMA LOBO, Étude sur la fièvre jaune 1873—1874. Rio de Janeiro 1876. — [72] FREIRE, Recueil des travaux chimiques, suivi des recherches sur la cause, la nature et le traitement de la fièvre jaune. Rio de Janeiro 1880. Doctrine microbienne de la fièvre jaune et ses inoculations préventives. Rapport présenté au gouvernement impérial du Brésil 1885. — [73] FINLAY and DELGADO, Bost. med. and surg. Journ., 1891, March 12. (Arch. de méd. nav., nov. 1888.) — [74] GIBIER, Étude sur l'étiologie de la fièvre jaune. Compt. rend., 1888, T. 106, No. 7. — [75] LE DANTEC, Note sur un cas de vomito negro. Arch. de méd. nav., 1894, Nov. Ferner: Recherches sur la fièvre jaune.

Thèse, Paris 1886. — [76] Richardson zit. nach Barrada (cfr. Nr. 104). — [77] Carmona y Valle, De l'étiologie de la fièvre jaune. Gaz. hebd. de méd. et de chir., 1883, No. 14. — [78] Lacerda, De la cause primordiale de la fièvre jaune. Gaz. des hôp., 1883, No. 103. — [79] Sternberg, Report of the Etiology and Prevention of Yellow fever. Washington 1890. — [80] Paulsen, Über Hyphomyceten in den Organen an gelbem Fieber Verstorbener. Allg. Med. Zentralzeitung, 1898, Nr. 11. — [81] Sternberg, Zentr. f. Bakt., Bd. 22, S. 145. — [82] Havelburg, Experimentelle und anatomische Untersuchungen über das Wesen und die Ursachen des gelben Fiebers. Berl. klin. Woch., 1897, S. 493, 526, 542, 564. — [83] Sanarelli, Étiologie et Pathogénie de la fièvre jaune. Ann. Pasteur, 1897. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 22, S. 181 u. 668, Bd. 27, S. 142, Bd. 29, S. 222. — [84] Ders. cfr. Nr. 46. — [85] A. Lutz, Relatorio dos trabalhos do Instituto bacteriologico de São Paulo. Revista medica, 1898, No. 10. 1899, No. 11. — [86] J. B. Lacerda et Alf. Ramos, Le bacille ictérioide et sa toxine. Arch. Med. Exp., 1899, No. 3. — [87] E. Ibanez, Estudio sobre el bacilus ictéroide effectuado en el laboratorio de la Casa de Isolamento. La Semana medica. Buenos Ayres 1899. — [88] Mesa, Guiterez et L. Prieto, La fiebre amarilla en Monteny en el ano de 1898. Bolet. del Consejo superior de salubridad de Mexico 1899. — [89] Pothier, Summary of pathologic and bacteriologic work done at the isolation hospital. New Orleans. Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1898, April 16. — [90] P. E. Archinard, R. S. Woodson and J. J. Archinard, The serum diagnosis of yellow fever. New Orl. Med. and Surg. Journ., 1898. — [91] Hamilton, Report as resident physician of the isolation-hospital for yellow fever. Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1898. — [92] Horlbeck, Etiology of yellow fever. Med. Rec., 1898. — [93] Wasdin and Geddings, Public. Health Rep., vol. 13, Nov. 11, 1898, No. 45. Investigation into the cause of yellow fever. p. 1265 ff. — [94] Foa, Sul bacillo itteroide (Sanarelli). Giorn. della R. Acc. di med. di Torino, 1898, No. 1 e 2, p. 57. — [95] Gauthier, Recherches bactériol. sur un cas de fièvre jaune. Rev. d'hyg., 1898, T. 20, No. 10, p. 884. — [96] Mendoza, Pesquisa do bacillo ieteroide. Rev. med. de S. Paulo, 1898, No 5. — [97] C. Terni, Etiologia e prophylaxia da febre amarella. Brazil Med., 1900. — [98] Bandi, Revista med., S. Paulo, 1902. — [99] Reed and Carroll, The spezific eause of yellow fever. Med. News, 9. XI. 1899. — [100] Agramonte, Report of bacteriological investigations upon yellow fever. New York Med. News, 1900, 10. II, 17. II. — [101] Havelburg cfr. Nr. 38. — [102] Otto, Über das Gelbfieber, sein Wesen und seine Ursaehen, sowie die Schutzmaßregeln gegen seine Einschleppung. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, 1904, 3. Folge, Bd. 27, Suppl.-Heft. — [103] Havelburg, Über die Beziehungen der Moskiten zum gelben Fieber. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 31, p. 705 ff. — [104] Barrada, Bacteriologia de la Fiebre amarilla. Rev. de la Soc. Méd. Argentina, Buenos Ayres, 1801, p. 209 ff. — [105] Agramonte cfr. Nr. 100. — [106] Laveran, Sur la nature de l'Agent de la fièvre jaune. Soc. de Biol. Compt. Rend. ad 1902, T. 54, No. 12, d. d. 18. 4., p. 391 ff. — [107] Klebs, Anatomic researches on yellow fever. The Journ. of the Amer. med. Assoc., 1898, Apr. 16, p. 881. — [108] Pothier, Hume, Watson und Conret, Ref. Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 42, S. 1696 (Journ. of the Amer. Assoe., No. 13). — [109] Schüller, Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 7, S. 198/199. — [110] Thayer, Study of a case of yellow fever. Med. Rec., 12. I. 1907. (Areh. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, Heft 8, S. 280.) — [111] Stimson, Publ. Health Rep., 1907, No. 18, p. 541. — [112] Levaditi, Ann. Pasteur, 1906. Compt. rend. soc. de biol., 1906, p. 135. — [113] Agramonte, La relacion del baeilo icteroide con la fiebre amarilla. El progresso Med., Habana 1900, No. 3. — [114] Zit. n. Nr. 43. — [115] Siedentopf u. Zsigmondy, Über Sichtbarmachung u. Größenbestimm. ultramikrosk. Teilchen mit besond. Anwend. auf Goldrubingläser. Ann. d. Physik, 1903, 4. Folge, Bd. 10. — [116] Marchoux, Bull. de l'Inst. Pasteur, 1905, T. 3, p. 705. — [117] Schaudinn, Generations- und Wirtsweehsel bei Trypanosoma und Spirochaete (vorläuf. Mitteil.). Arb. aus dem kais. Gesundheitsamte, 1904, 20. Bd., S. 387 ff. — [118] Novy. 1) McNeal und Novy, On the cultivation of Trypanosoma Brucei. Journ. of infect. diseases, 1904, vol. 1. 2) Dies., Cultivation of Trypanosoma Lewisi. Contribut. to Med. Research to V. C. Vaughan, Juni 1903. 3) Dies., The life history of Trypanos. Journ. of infect. diseases, 1904, vol. 1, p. 517. — [119] de Gouvêa, Le Bull. Méd., 1901, No. 81, p. 869. — [120] Meurtry, Yellow fever in the Southern States of America. Laneet, 1878, 10. Oct. — [121] Ferreira, Partieularidades epidemiologicas e elinicas da febre amarella estudada etc. (Bol. de Soc. de Med. de S. Paulo, Anno 3, No. 27.) Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras., 26. Bd., Nr. 11/12, S. 366. — [122] J. M. Texeira zit. naeh Marchoux u. Simond, efr. Nr. 54[b], p. 129 ff. — [123] Carvalho zit. nach Marchoux u. Simond, cfr. Nr. 54[b], p. 130. — [124] Simond, Propagation et prophylaxie de la fièvre jaune. Rapp. présenté au Congrès Colonial de Marseille le 6 Septembre 1906. Zit. naeh Rev. Med. Cirurg.

do Brazil, 14. Ann., Nov. 1906, No. 11, p. 428. — [125] Fonssagrives, Hygiène navale. 2. édition, p. 319. — [126] Boyce, Yellow Fever Prophylaxis in New Orleans 1905. Liverpool school of Trop. Med., Memoir 19. — [127] Carter, The methods of the conveyance of yellow fever infection. Yellow fever Institute Bulletin No. 10. — [128] Grubbs, Vessels as Carriers of Mosquitoes. Ibid., Bull. No. 11. — [129] Souchon, On the transportation of moskitoes by vessels. Med. Rec., 1902, vol. 62, No. 1. — [130] Reed, Carroll and Agramonte, The pathologie of yellow fever. Boston med. and surg. Journ., 1901, No. 14. — [131] Marchoux, Bull. de l'Inst. Pasteur, 1905, T. 3, p. 705. — [132] Ferrari zit. nach Nr. 53, p. 419. — [133] Dutrouleau zit. nach Barrada, cfr. Nr. 104. — [134] Finlay zit. nach Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. Jena 1903, S. 85. — [135] Mauro, Comment on meurt de la fièvre jaune. Revista Med. de S. Paulo 1905, März 31. Ref. The Journ. of Trop. Med., Jul. 1, 1905, p. 205. — [136] Goldberger, The Diagnosis and Prevention of yellow fever. Journ. of the Amer. med. Assoc., 1906, vol. 2, p. 2110. — [137] Gray, A Note on the Diagnosis of yellow fever. Brit. med. Journ., Jan. 25, 1902, No. 2143, p. 200. — [138] Touatre, Yellow Fever. Translated from the french by Charles Chassaignac. New Orleans 1898. — [139] Bettencourt, Tratamento da febre amarella de soro antiophidico polyvalente (antibothropico e anticrotalico) conférence à la Société de méd. et de chirurg. de S. Paulo, 15. VI. 1904 (Bull. de l'Inst. Pasteur, 1905, T. 3, p. 91). — [140] Torres-Homem, As Febres do Rio de Janeiro. Estudo clin., 1886. — [141] Domingos Freire, Algumas palavras sobre a febre amarella. In Revista dos Cursos Pract. e theoret. da Faculd. do Rio de Janeiro 1890. — [142] Schild, Das Atoxyl (Metaarsensäureanilid) ein neues Arsenpräparat und dessen dermatotherapeutische Verwendung. Berl. klin. Woch., 1902, S. 279. — [143] Ferrari, Publicacões do Brazil Medico. Rio de Janeiro 1902. Ensaio do Therapeutica physiologica no tratamento da febre amarella. — [144] J. Mirelles zit. nach Carroll, cfr. Nr. 12, p. 132. — [145] Seidl zit. nach Ferrari, cfr. Nr. 143. — [146] Dutrouleau zit. nach Sodré und Couto, cfr. Nr. 2, p. 105. — [147] Austragesilo zit. nach Marchoux und Simond, cfr. Nr. 54c. — [148] Marks, Coagulability of Blood in yellow fever. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. — [149] zit. nach Kaufmann, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Berlin 1896, S. 449. — [150] Hanot, Note sur les altérations cellulaires du foie infectieux. Soc. de Biol., 17 juin 1893. Vgl. auch Ictère grave. La Sem. Méd., 1893, p. 373. — [151] Liebermeister, Zur Pathogenese des Ikterus. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 16, S. 365. — [152] Gorgas, Conférence sanitaire internationale de Paris 1903. — [153] Marchoux, Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales, 1905, p. 307. — [154] v. Ezdorf, Publ. Health. Rep., 1906, p. 1191. — [155] Berry, Ibid., p. 83/88. — [156] Francis, Ibid., p. 711. — [157] Marchoux, Caducée, 1904, 9. XII. — [158] Howard, Publ. Health Rep., 1903, No. 46, 15. XI. — [159] Ferrari, A Urologia na febre amarella. Brazil Medico, 1907, 1—5. — [160] Yellow fever institute, Bull. No. 6. Grubbs, A Note of moskitoes in baggage.

Übersicht über die neuere Gelbfieberliteratur

(1905 bis Anfang 1907).

Aben-Athar, Contribuicão para o estudo da hematopoiese na febre amarella. Rev. med.-cir. do Brazil, 1905, XIII, 392—408.

Abogado, El tratamiento de la fiebre amarilla por las injecciónes del suero antiponzoñoso de Calmette. Crón. méd. mex., 1905, VIII, 41—43.

Albertini, Guiteras e Martinez, Profilaxis de la fiebre amarilla en Cuba. Rev. de méd. trop. Habana, 1905, VI, 81—94.

Armstrong, Yellow Fever on the Ivory Coast. Publ. by the Foreign Office. Ref. Brit. Med. Journ., 1905, 28. Jan., 204.

Ashmead, Estudia acerca de la evolución de los insectes o la fiebre amarilla y los mosquitos: una enfermedad humana que puede suprimirse. Rev. méd. Bogotá, 1905/6, 71—75.

Aubertin, La fièvre jaune d'après MM. Marchoux et Simond. Trab. méd. Paris 1906 n. s., XXXVIII, 520—522.

B., La profilassi contra la febbre gialla a Rio de Janeiro. Rec. d'ig. e san. publ., anno XVII, 1906, No. 2, 33—37.

Baez, Algo sobre etiologia y condiciónes, que favoresceen el desarrollo de la fiebre amarilla y medidas de previsión higienicas. Bol. Assoc. Med. de Puerto Rico. San. Juan P. R., 1905, III, 1384.

Barnet, Informe general sobre la reciente epidemíca de fiebre amarilla que experimonto la Habana desde 17. oct. hasta 31 dec. 1905. Rev. de méd. trop. Habana 1906, VII, 6—16.

Barnet e Finlay, Fiebre amarilla. Junta loc. de Sanidad de la Habana, ibid., VI, 191—194.
Dies., Fiebre amarilla, instrucciónes populares para evitar su contagio y propagación. Ibid., VII, 2—5.
de Baroncelli, La fièvre jaune sous les tropiques. New Orleans 1905.
Barret, Yellow Fever situation in Panama. Publ. Health Reports, 1905, XX, 331.
Bassewitz, Wie schützen wir uns gegen Malaria, Gelbfieber, Filariose usw. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, IX, Heft 5.
Baxter, Lessons to be learned from the present epidemy of yellow fever. South M. and S. Chattanoga, 1905, IV, 179.
Bernard, An epidemy history with kindred remarks. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1906/7, 285—294.
Berry, Ability of the larvae and pupae of the stegomyia fasciata to withstand desiccation. Publ. Health Rep., 1905, XX, 1148—1150. Ref. Journ. Trop. Med., 1905, 284.
Bertarelli, Die Bekämpfung des gelben Fiebers in Rio de Janeiro. Wien. klin. Rundschau, 1906, XX.
le Beuf, Some notes on the history of yellow fever. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1905, LVIII, 456—477.
Beyer, The origin of sporadic cases of yellow fever. Ibid., 1906/7, LIX, 407—418.
Borel (s. Chantemesse and Borel).
Boyce, Report to the Government of British Honduras upon the outbreak of yellow fever in that colony together with an account of the distribution of the Stegomyia fasciata in Belize and the measures necessary to stamp out or to prevent the recurrence of yellow fever. London 1906.
Ders., Yellow Fever Prophylaxis in New Orleans 1905. Memoir XIX der Liverpool School of Trop. Med.
Brady, The prevalence and diagnosis of yellow fever in the colored race. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1905/6, LVIII, 550—554.
Ders., Diagnosis of mild yellow fever and some of its difficulties. Ibid., 555—560.
Ders., Circumstances and conditions of the first appearance of yellow fever in New Orleans and Country Parishes. Ibid., 743—756.
Brumby, Our commercial relation with Central America, with special reference to yellow fever. Texas State J. M. Fort Worth, 1906 7, II, 86—88.
Brums, Experiences during the yellow fever epidemic of 1905. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1906/7, 196—216.
Carroll, Yellow Fever. Austin Texas. (Deutsch von Mense im Handbuch der Tropenkrankheiten, Bd. II, 1905.)
Ders., Lessons to be learned from the present outbreak of yellow fever in Louisiana. Journ. Amer. Med. Assoc., 1905, XLV, 1079—1081 und Amer. Publ. Health Assoc., 1905/6. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Bd. X, Heft 15 und Deutsche med. Woch., 1905, 1772.
Ders., Remarks on the epidemics of yellow fever in Baltimore. Old Maryland. Baltimore 1906, II, 17—23.
Ders., Yellow fever, a popular lecture. Amer. Med. Phila., 1905, IX, 907—915.
Ders., Without mosquitoes there can be no yellow fever. Science N. Y. and Lanc. Pa., 1905 n. s., XXIII, 401—407, auch Amer. Med. Phila., 1906. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Bd. X, Heft 15.
Ders., Epidemics of yellow fever in Maryland. Gen. Alumni Ass. of Maryland, 1906. Ref. Journ. Amer. Med. Ass., 1906, XLVI, 823.
Ders., Yellow Fever in New Orleans and its bearing upon the health of the state. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1906/7, 180—195.
Cartaya (s. Lebredo und Cartaya).
Carter, History of outbreak of yellow fever at Puerto Cortez. Publ. Health Rep., 1905, XX, 1350.
Ders., Yellow fever contracted during day-time. Med. Rec. Newyork, 1906, LXIX, 683.
Chaillé, Some yellow fever data. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1905/6, LVIII, 191.
Chantemesse, La fièvre jaune à la Nouvelle Orléans. Hyg. gén. et appl., 1905, I, 3—10.
Chantemesse et Borel, Fièvre jaune et moustiques. Bull. Acad. de Méd., 1905, 3 s. 99, 125, 150.
Ders., Two yellow fever topics. Ibid., 931—942.
Chervins' researches in the nature of yellow fever. Lancet, 1905, 1. Sept., 589.
Crane, Cold air in the treatment of tetanus and yellow fever. St. Louis Med. Rev., 1906, 7. Juli.

McCulloch, Negro Immunity from malaria and yellow fever. Brit. Med. Journ., 14. Jan. 1905, 103.
Curl, Difficulties in the diagnosis of yellow fever as seen on the Isthmus. Journ. Ass. Mil. Surg. U. S. Carlisle, 1905, XVII, 450—456.
Ders., Report on an epidemy of yellow fever on board of U. S. S. Boston. Rep. Surg. Gen. Navy, 1904/5, 178.
Dastre, La lutte contre la fièvre jaune. Rev. deux mondes. Paris 1905, 5. pér., XXIX, 216—228.
Debré (s. Thiroloix et Debré).
Defosses, Canal de Panama et fièvre jaune. Presse méd., Paris 1906, XIV annexes, 329—332.
Deshayes, Fièvre jaune et moustiques, règlements sanitaires. Normandie méd. Rouen, 1905, XX, 172—175.
Donally, The relation of members of the faculty of George Washington University to yellow fever investigations. Univ. Bull. Wash. 1906, V, No. 3, 51—63.
Dupaquier, The kidneys and the tongue in yellow fever. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1905/6, LVIII, 435—437.
Dupuy, Epidémiologie de la fièvre jaune à Rio de Janeiro. Rev. d'hyg., 1905, XXVII, No. 1. (Kurz ref. in Virchows Jahresberichten über die Fortschritte der gesamten Med., 40. Jahrg.)
Ders., Prophylaxie et traitement de la fièvre jaune. Cadne. 1905, 33.
Edwards, Is the mosquito the only source of danger in yellow fever. St. Louis Med. Rev., LII, 219.
Egan, Some observations on the cause and prevention of yellow fever. St. Louis Clin., 1906, XIX, 1—14.
Erostarbe, Fiebre amarilla. Med. pract. San Fernando, 1906, V, 81—86.
Ders., Sintomalogia y tratamiento de la fiebre amarilla. Ibid., 113—118.
v. Ezdorf, Personal experience in preventing spread of yellow fever. Journ. Amer. Med. Assoc., 1906, XLVII, 11.
Fajardo, Etiologie et prophylaxie de la fièvre jaune. Rev. méd.-cir. Brazil 1906, No. 6, 210.
Fernandez de Ibarra, El tratamiento moderno de la fiebre amarilla. Crón. méd. mex., 1905, VIII, 153—157.
Ders., La falacia del mosquito en la fiebre amarilla. Ibid., 234, 257, 281, 309, auch Siglo med. Madr., 1905, LII, 767, 783, 815, LIII, 29.
Ders., The modern treatment of yellow fever. Therap. Gazette Detroit, 1905, 3 s. XXI, 232—234. Ref. Journ. Trop. Med., 1905, 259.
Ders., La falacia de mosquito en la fiebre amarilla, critica de la teoría etiologica del mosquito hembra de la especia stegomyia fasciata en la fiebre amarilla. Bol. Assoc. méd. de Puerto Rico. San Juan. P. R., 1906, VI, 22—67.
Finlay, Sanitary conditions in Cuba (Mosquitoes and yellow fever) verlesen auf d. Pan. Am. Med. Congr. Ref. Brit. Med. Journ., 1905, 11. März, 552.
Ders., La fiebre amarilla en la Habana. Rev. méd. trop. Habana 1905, VI, 207—210.
Ders., Informe general sobre la reciente epidemia de fiebre amarilla. Ibid., 1906, No. 1. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, X, 516.
Ders. (s. Barnet u. Finlay).
Forbes, A consideration of the cholera, yellow fever, and plague regulations and alien act 1905 in their relation to the spread of these diseases. Lancet, 1905, 30. Dez., 1891.
Forchheimer, The prophylaxis and treatment of yellow fever. St. Louis Med. Rev., LII, 149—151.
Ford, The malaria origin and propagation of yellow fever. Ibid., 151—159.
de Francis, Stegomyia calopus as the official name for the yellow fever mosquito. Publ. Health Rep., 1907, No. 14, 381.
Garcia, La reaparición de la fiebre amarilla en la ciudad de la Habana. Crón. méd.-quir. Habana 1906, XXXII, 53—59.
Gelbfieber in New Orleans. New York Med. Rec., 24. März 1906.
Goeldi, Stegomyia fasciata, der das Gelbfieber übertragende Moskito und der gegenwärtige Stand der Kenntnisse über die Ursache dieser Krankheit. Compt. rend. 6. Congr. intern. de Zoologie, Bern 1904. Verlag Basel 1905.
Goldberger, The diagnosis and prevention of yellow fever. Am. Publ. Health Assoc., 34. Ann. Meet. Mexico. Ref. Journ. Amer. Med. Assoc., 22. Dec. 1906, XLVII, 2110.)
Ders. (s. Rosenau u. Goldberger).

Gorgas, Mosquito work in relation to yellow fever on the Isthmus of Panama. Journ. Amer. Med. Assoc., 1906, XLVI, 322—324. (Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Heft 8, 254.)
Ders. (s. Hodder u. Gorgas).
Gudden, Gelbfiebermücken an Bord. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, IX, 298—306.
Gudger, Yellow fever situation and sanitary conditions in the city of Panama. Publ. Health Rep., 1905, XX, 380.
Guimarães, O sero glycosado no tratamento de febre amarella. Braz. med., 1905, XIX, 293—295.
Guiteras, Etiology and prevention of yellow fever. Am. Publ. Health Assoc., Boston 1905, 25.—29. Sept. (Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Heft 8, 254.)
Ders., Personal experiences in the etiology and treatment of yellow fever. (Abstr.) N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1905/6, 477—480.
Ders., Report on the yellow fever in Cuba. Am. Med. Phila., 1905, V, 895—898.
Ders., Some new points in the etiology and symptomatology of yellow fever. Med. Age Detroit, 1906, XXIV, 201—206, auch Am. Publ. Health Assoc. Report, 1905. Columbus O. 1906, XXXI, 278—283.
Ders., Report on the yellow fever in Cuba. Transact. Intern. Sanitary Conv. Amer. Republics. Wash. 1906, II, 217—221.
Ders. (s. Albertini, Guiteras u. Martinez).
Gustin, How the yellow fever situation was handled in Kenner in the year 1906. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1906/7, 282.
Havelburg, Die Ursachen des gelben Fiebers und die Resultate der praktischen Bekämpfung desselben. Sammlg. klin. Vorträge Nr. 390 (Verlag Breitkopf & Härtel, Leipzig) 1905. Ref. Deutsche med. Woch., 1905, 1443.
Hermandez, La fiebre amarilla puede ser transmitida criminalmente? Crón. méd. quir. Habana 1906, XXIII, 97—100.
Hodder and Gorgas, The destruction of mosquitoes. Journ. Trop. Med., 1905, 74.
Dies., The habits of mosquitoes. Ibid., 93.
Holt, The treatment of yellow fever. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1905/6, LVIII, 329—334.
Howard, Concerning the geographic distribution of the yellow fever mosquito. Washington 1905.
Ders., Remarks on the geographic distribution of the yellow fever mosquito and some other points connected with the insect. Trans. Intern. San. Conv. Am. Republ. Wash. 1906, II, 214—216.
Iglesias, Someras consideraciones sobre la propagación de la fiebre amarilla conforme á los ultimos datos cientificos. Gaz. méd. de Mexico, 1906, 3 s. I, 12—22.
Kermorgant, Malaria und Gelbfieber am Senegal. Ref. Lancet, 1906, II, 263.
Knal, The yellow fever mosquito. Science, XXIII, 270.
Kohnke, Difficulties on recognition and prevention of yellow fever. Amer. Med., 1906, XI, 375—379.
Ders., Gelbfieber. Science, XXIII, 584. Ref. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 42.
Krueger, Die Gelbfiebererkrankungen in Togo, vom 9. April bis 4. Mai 1906. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Heft 21, 653.
Lebredo et Cartaya, Las infecciónes secundarias en la fiebre amarilla. Rev. méd. trop. Habana 1906, VII, 17—27.
Legrain, La théorie de moustiques et les épidémies de fièvre jaune. Rev. méd. Afric. Nord, VII, 229—249.
Leigh, Sanitation and the Panama Canal. Lancet, 1905, I, 1530, 1597, 1726.
Licéaga, La fiebre amarilla en México. Crón. méd. y quir. Habana 1905, XXXI, 6—13.
Ders., Segunda memoria acerca del plan de Campaña que se la adoptado para la extinción de la fiebre amarilla en la Republica de México. Escuala de Medicina, México 1905, XX, 366—370. Gac. méd. Mex., 1905, 2 s. vol., 139—143.
Ders., Yellow Fever en Mexico. Amer. Publ. Health Assoc. Report, 1905, XXX, 214—221, XXXI, 284—288.
Ders., La fiebre amarilla. Mexico 1905.
Lombana Barreneche, Profilaxis de la fiebre amarilla. Rev. med. Bogota 1904/5, 161—165.
Lopez, Estudia experimental sobre la aeclimatación del mosquito Stegomyia fasciata en la cuidad de Mexico. Escuela de Médicina México, 1905, XX, 127—129.

Lopez, Dasselbe (englisch). Am. Publ. Health Assoc. Rep., 1905, XXX, 222—225.
Ders., Reglas para la desinfección de los carros de los ferrocariles para evitar la propagación de la fiebre amarilla y de la viruela. Bol. de Conseil Sup. de Salub. México epoca 3, t. IX, 1905, 313—319.
McMain, Behind the yellow fever in Little Palermo, housing conditions with New Orleans should be shake itself from along with the summer's scourge. Charities N. Y. 1905/6, XV (XIV), 152—159, 2 pl.
Manfred, The causation and prevention of the spread of yellow fever. Journ. Roy. Army Med. Corps London 1906/7, 369—371.
Marchoux, La fièvre jaune à Rio de Janeiro. Ann. hyg. méd. col., 1905, VIII, 304—308.
Marchoux et Simond, La transmission héréditaire du virus de la fièvre jaune chez le stegomyia fasc. Soc. de Biol., 1905, LIX, 259.
Dies., Etudes sur la fièvre jaune. Ann. Pasteur, 1906.
Marks, The coagulability of the blood in yellow fever. Am. Journ. Med. Science. Philad. and New York 1906, 705—10. Ref. Journ. Am. Med. Assoc., 1906, XLVII, 1854.
Martinez (s. Albertini, Guiteras u. Martinez).
Matas, Nursing in yellow fever and the duties of trained nurses in epidemy. Abstr. Trained Nurse etc. N. Y. 1905, 199, 272, 340.
Ders., Yellow fever. Am. Journ. Nursing Phila., 1905/6, VI, 12—20.
Mauro, Comment on meurt de la fièvre jaune. Rev. med. S. Paulo 1905, VIII, 122—134. Ref. Journ. Trop. Med., 1905, 205.
Mehanté, Gelbfiebervernichtung in Habana. Arch. méd. navale, Febr. 1906.
Mirelles, Febre amarella. Rev. med. cir. do Brazil, 1906, XIV, 121—129.
Ders., Pathogenia da anuria e das hemorrhagias na febre amarella. Ibid., 363—371.
Miller, Notes on the outbreak of the yellow fever on the U. S. S. Boston in Panama Harbour. Rep. Surg. General Navy, 1904/5, 179.
Neumann, s. Otto u. Neumann.
Nuñez: Yellow fever in Mantanzas Province, inspection and precautionary detention of vessels. Publ. Health Rep., 1905, XX, 2762.
Orjuben, Epidémie de fièvre jaune à la Habana en 1905. Hyg. gén. et appl. Paris 1906, I, 406—418.
Orleans Parish Med. Soc. Circular of information addressed to the medical profession for distribution among trained nurses and others entrusted with the care of yellow fever patients. New Orleans 1905.
Otto und Neumann, Studien über Gelbfieber in Brasilien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 51.
Otto, Über Gelbfieber in Afrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, XI. Bd.
Patton, Dengue and yellow fever. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1906/7, 294—298.
Pothier, The etiology of yellow fever and its transmission by the mosquito. Ibid., 1905/6, 326—329.
Ders., The pathology of yellow fever. Ibid., 394—396.
Ders. (und andere), A preliminary report on cells found in yellow fever blood with reference to their etiologic and diagnostic significance. Journ. Am. Med. Assoc., 1905. Ref. Deutsche med. Woch., 1905, 1696.
The prevention of yellow fever (issued by the Colonial Office). Ref. Brit. Med. Journ., 1906, 14. April, 870.
Pursé, Yellow fever, its pathology and treatment. Georgia Pract. Savannah, 1905, II, 282—284.
Regulations, some of the regulations concerning plague, cholera, and yellow fever drawn up during the II. International Sanit. Conv. of American States. Oct. 1905. Journ. of Trop. Med., 1906, 15. Febr., 54.
Report on the yellow fever in Cuba. Am. Med. Phila., 1905, V, 895—898.
Reuss, Outbreak of yellow fever in the Witt Country. Transac. Texas Med. Ass. Austin 1904, XXXVI, 135—139.
Reynold, The present status of yellow fever. Med. Times N. Y. 1905, XXXIII, 163—194.
Rho, Lo stato attuale dello conoscenze sulla febbre gialla. Ann. med. nav. Rom 1906, II, 421—434.
del Rhio, Informe, que el subscripto, jefe del servicio sanitario especial contre la fiebre amarilla en Veracruz, rinde al Sr. Presidente del Consejo Sup. de Salub. sobre los trabajos effectuados en agosto de 1904. Bol. de Cons. Sup. de Salubr. México 1905, 3. ép., X, 281—291.
Rise and progress of the yellow fever epidemic at New Orleans. St. Louis Med. Rev., 1905, LII.

Robin, De l'étiologie de la fièvre jaune. Bordeaux 1905.
Rosenau, Some of the recent aspects of quarantine and its relation to public health. Journ. Am. Med. Assoc., 1906, XLVI, 1657.
Ders., Attempts to grow the yellow fever parasite. The hereditary transmission of the yellow fever parasite in the mosquito. Yellow Fever Inst. Bull., 15.
Rucker, The epidemiology of yellow fever. Journ. Roy. Army Med. Corps London 1906, 494—497.
Ders., Technic of the yellow fever campain. Ass. of Mil. Surg. of the U. S. 15. Ann. Meeting. Ref. Journ. Am. Med. Ass., 1906.
Ruiz, Una visita a parte de la region de la fiebre amarilla. Gac. med. de Mexico 1906, 3 s., I, 191—196.
le Roy y Cassa, Terceiro anniversario de extincão de fiebre amarilla en Habana. Braz. méd., 1905, XIX, 46.
Salomon, The treatment of yellow fever. New Orleans 1905.
Sanarelli, La propagation de la fièvre jaune. Rev. hyg. et pol. sanit., Mai 1906.
Schopfer, Hints for nursing in yellow fever.
Schüller, Über Parasitenbefunde in Blutpräparaten eines Gelbfieberkranken. Berl. klin. Woch., 1906, 198—201.
Ders., Result of an examination of yellow fever blood indicating a protozoan parasitic origin for the disease. St. Louis Med. Rev., 1905, LII, 497.
Sexton, Some observations on the treatment of yellow fever. Journ. Am. Med. Ass., 1905, XLV, 1620—1622. Ref. Deutsche med. Woch., 1905, 2080.
Ders., National Quarantine. Ibid., 1906, No. 7.
Ders., Difficult diagnosis of yellow fever cases. Texas Med. Journ. Austin, 1906/7, XXII, 10—16 und N. Orl. Med. and Surg. Journ. 1906, LIX. 345—352.
Smith, Yellow fever in New Orleans. Publ. Health Rep. 1905, XX.
Ders., A summary of our knowledge concerning Stegomyia fasc. N. Orl. Med. and Surg. Journ., 1906/7, 421—432.
Salomon, The treatment of yellow fever. Ibid., 1905/6, 396—406.
Summerall, The case of yellow fever recently occured in Atlanta, Ga, history, clinical notes and observations. Atl. Journ. Rec. Med., 1905/6, VII, 505—515.
Sykes, Negro immunity from malaria and yellow fever. Brit. Med. Journ., 1905, Febr. 18, 389.
Symposium of yellow fever and other insect born diseases. Science. N. Y. and Lanc. Pa. 1906, n. s., XXIII, 306/401.
Tabor, The 1903 epidemy of yellow fever in Texas and the lessons to be learned from it. Austin 1905. No. 64 Bull. Univ. Texas Med. s. No. 3.
Thayer, Study of a case of yellow fever. Med. Rec. N. Y. 1907, 45—49. Ref. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., 1907, 280.
Theard, New Orleans Yellow Fever in 1905. New Orleans Med. and Surg. Journ., 1906, 361—368.
Thiroloix et Debré, Fièvre jaune nostras. Rev. de Méd., 1907, XXVII, No. 2, 188—196.
Thomas, Yellow Fever on the Amazon. (Cf. 1. Report of de Expedition to the Amazon 1905. — School of Tropical Diseases, Liverpool.) Lancet, 1906, II 668.
Ders., Yellow Fever in the Chimpanzee. Brit. Med. Journ., 1907, I, 138.
Truchart, Mosquito extermination and its bearing the yellow fever and modern quarantines. Texas Med. Journ. Austin, 1905/6, 391—394.
Viala, Notes sur la fièvre à vomissements noirs des enfants à la Guadaloupe. Ann. d'hyg. et de méd colon., Paris 1905, VIII, 67—99.
Vincent, Prophylaxie de la fièvre jaune. Arch. de Paras., 1905, IX, 161—170.
Watson, Yellow fever, remarks on the recent epidemy in New Orleans. John Hopkins Hosp. Bull. Baltim., XVII, 61.
Waugh, Calx sulphurata, U. S. Pa. as a preventive of yellow fever. Alabama. Med. Journ., 1904/5, LVII, 578 und Journ. Ass. Mil. Surg. U. S. Carlisle 1906, XIX, 248—250.
Ders., Yellow fever Alkaloid. Clinic. Chicago 1905, XII, 879—884.
White, Yellow fever. Mobile Med. and Surg. Journ., 1905/6, 165—169.
Ders., The practical result of Reed's findings on yellow fever transmission 1906. Science N. Y. and Lanc. n. s. XXIII, 371—375.
Wightman, History of yellow fever on S. S. Luxor. Publ. Health Rep., 1906. XXI, 628—630.
Wilbur, The home of yellow fever. Ref. Lancet 1906, II, 1782.
Wyman, Yellow fever in New Orleans. Publ. Health, 1905, 1557—1560.
Ders., Yellow fever, its origin and prevention. Ibid., 1906, 247—252.

The yellow fever situation. Journ. Am. Med. Ass., 1905, XLV, 473—475.
Zea Uribe, Examen de la sangre en la fiebre amarilla. Rev. méd. de Bogota, 1904/5, 165—167.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

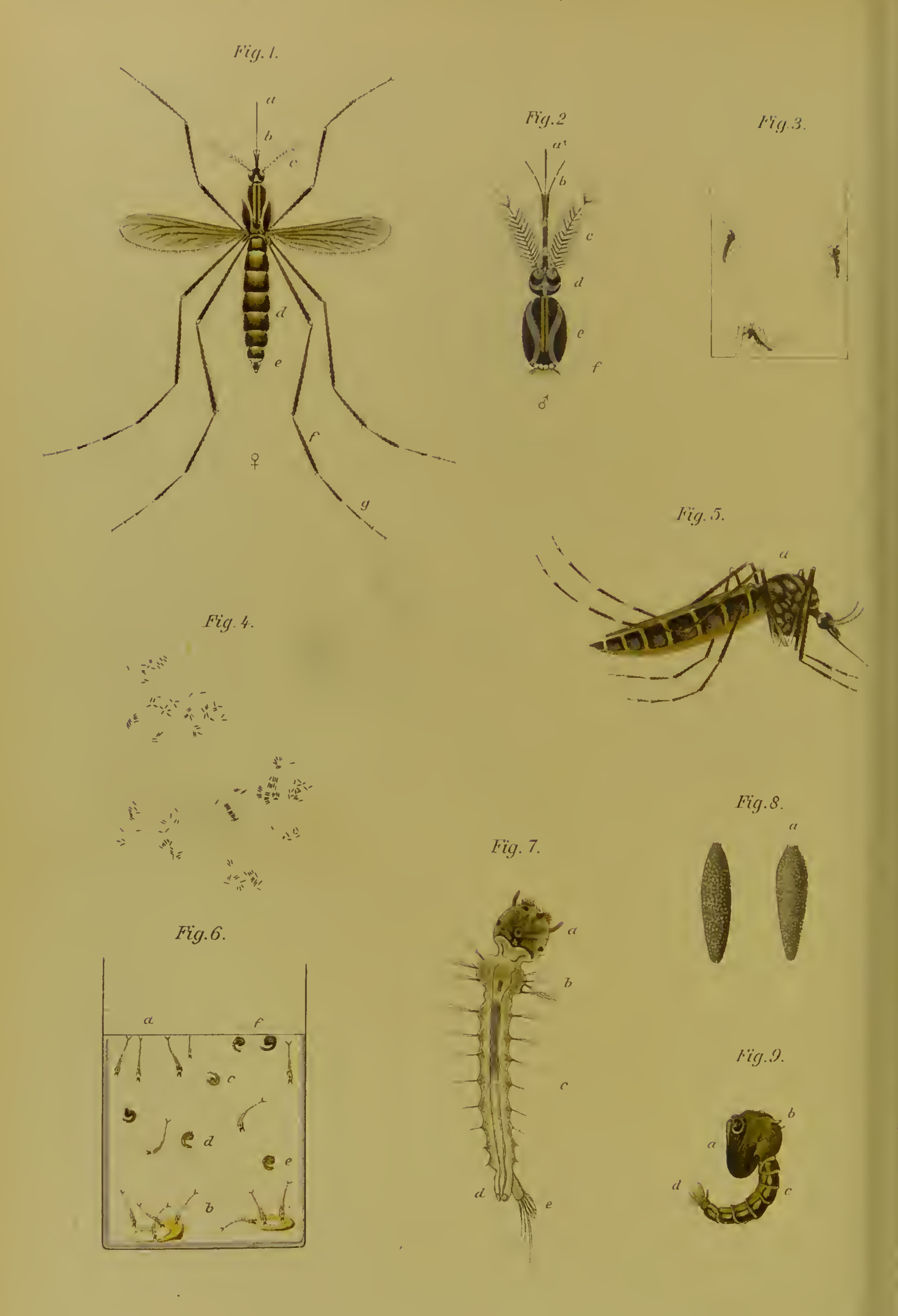
Stegomyia calopus.

Fig. 1. Ausgewachsene Mücke. Weibchen, etwa 8fache Vergrößerung. — *a* Stechrüssel. *b* Palpen. *c* Antennen. *d* Femur. *e* Tibia. *f* Metatarsus. *g* Tarsi.
Fig. 2. Kopf und Brust einer Mücke. Männchen, etwa 12fache Vergrößerung. *a* Stechrüssel. *b* Palpen. *c* Antennen. *d* Kopf. *e* Brust mit Lyra.
Fig. 3. Sitzende Mücken. Weibchen, natürliche Größe.
Fig. 4. Eier. Zahlreiche Eier, ein Gelege bildend. Natürliche Größe.
Fig. 5. Sitzende Mücke. Weibchen, etwa 10fache Vergrößerung. Das hinterste Beinpaar in schwingender Stellung.
Fig. 6. Larven und Puppen. Natürliche Größe. *a* Larven an der Oberfläche. *b* Larven Mais fressend. *c* Puppe, eben verpuppt, ganz hell. *d*, *e* Puppe etwa 3 Tage alt, bräunlich. *f* Puppe kurz vor dem Auskriechen, dunkel bis schwarz.
Fig. 7. Larve. Eben ausgeschlüpft aus dem Ei, etwa 25fache Vergrößerung.
Fig. 8. Eier in älterem Stadium. Etwa 30fache Vergrößerung. Die kleinen als Körnchen erscheinenden Gebilde entsprechen Luftbläschen.
Fig. 9. Puppe erwachsen, kurz vor dem Ausschlüpfen, etwa 15fache Vergrößerung. *a* Kopf- und Bruststück. *b* Saugröhre. *c* Hinterleib. *d* Endstück.
Fig. 10. Arm eines Gelbfieberkranken, direkt nach dem Tode. Die violette Fleckung tritt bisweilen schon mehrere Stunden vor dem Exitus ein.

Tafel II.

Fig. 11. Leber eines Gelbfieberkranken, direkt nach dem Tode. Durchschnitt.
Fig. 12. Leber eines Gelbfieberkranken, direkt nach dem Tode, Durchschnitt und Oberfläche.
Fig. 13. Schnittfläche der Niere eines Gelbfieberkranken. Schwellung, Verbreiterung der Rindenpartie, Gefäßfüllung. Ekchymosen der Nierenbeckenschleimhaut.
Fig. 14. Stücke eines Dickdarmes. Innenseite. Direkt nach dem Tode. Schleimhautschwellung, Stase, Hämorrhagien.





R. Neumann n. d. Nat. gez.

Verl. v. Gustav

Fig. 10.



Lith Anst. Julius Klinkhardt Leipzig



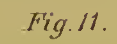
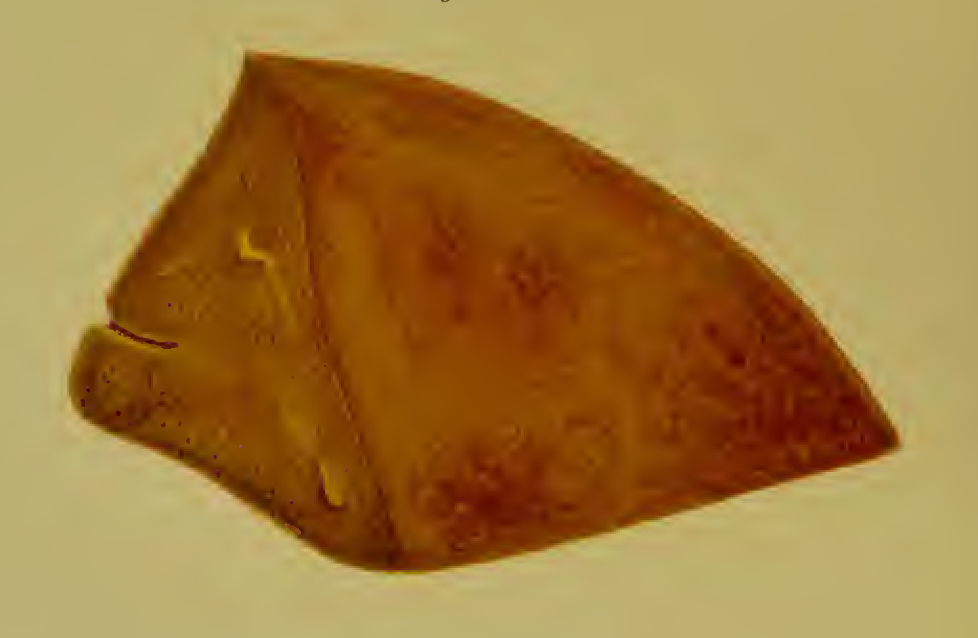


Fig. 11.



Fig. 12.



R. O. Neumann n. d. Nat. gez.

Verl. v. G[illegible]

Fig. 13.

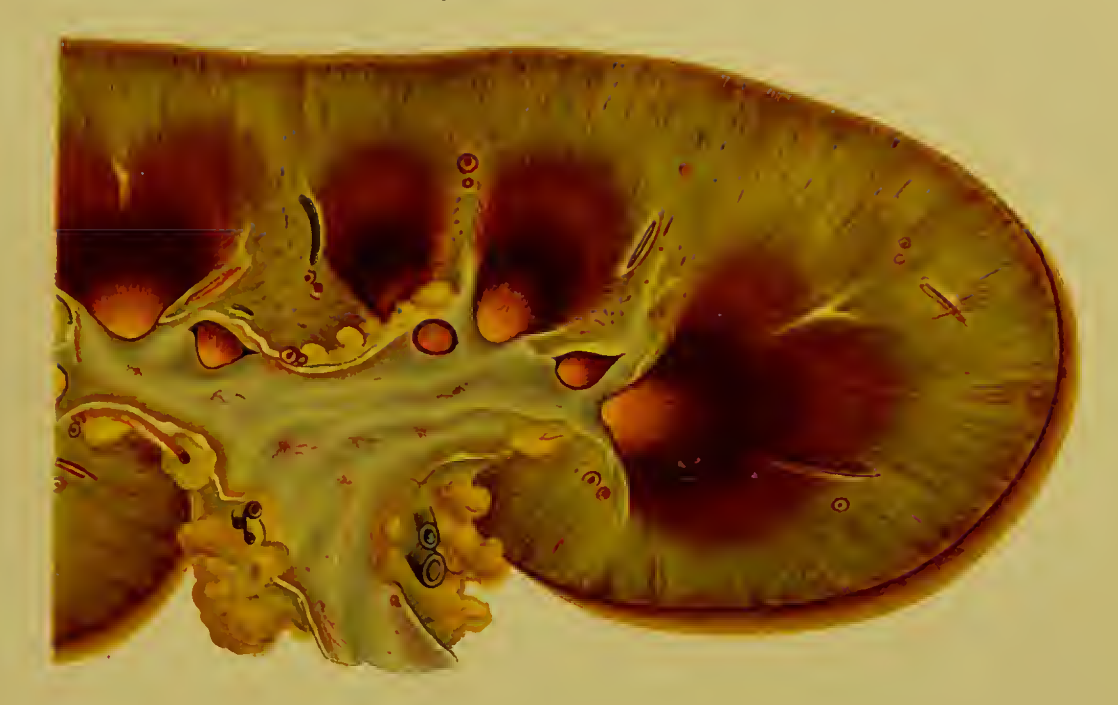


Fig. 14.

her, Jena.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt Leipzig



I.

Über Anaphylaxie und Serumkrankheit, im besonderen über experimentelle Serum-Überempfindlichkeit.

Von

Professor Dr. R. Otto,

Stabsarzt und Privatdozent in Hannover.

Wenn im folgenden das Phänomen der »Überempfindlichkeit« behandelt werden wird, so muß vorausgeschickt werden, daß dabei in erster Linie nur diejenigen Reaktionen berücksichtigt worden sind, welche bei der wiederholten Injektion bestimmter Eiweiß- usw. Substanzen beobachtet wurden. Ausgeschlossen blieben einmal daher alle jene, den Ärzten längst bekannten Intoleranzerscheinungen, welche z. B. nach der wiederholten Einnahme bestimmter Arzneien (Arsen, Digitalis, Jod) vorkommen; ferner diejenigen Störungen, welche sich bei einzelnen Individuen nach dem Genuß bestimmter Nahrungs- und Genußmittel (Erdbeeren, Hummer, Krebse usw.) einstellen und die man als »Idiosynkrasien« zu bezeichnen pflegt. Die ersteren sind von jeher und wohl mit Recht als Akkumulationssymptome aufgefaßt worden, wenigstens liegen bisher keine gegen diese Auffassung sprechenden Tatsachen vor. Letztere könnten dagegen als Erscheinungen einer echten Anaphylaxie*) angesehen und zusammen mit den Serumerscheinungen bei Erstinjizierten als »natürliche« Anaphylaxie der »erworbenen« gegenübergestellt werden (in gleicher Weise, wie dies mit der »natürlichen« gegenüber der »erworbenen« Immunität geschieht); dieser Vergleich darf jedoch nur mit aller Reserve ausgeführt werden, da es sich bisher unseren Kenntnissen entzieht, ob man hier wirklich von einer »natürlichen« Überempfindlichkeit sprechen kann. Es scheint nach den später zu besprechenden Fütterungsversuchen Rosenaus und Andersons[16] nicht ausgeschlossen, daß es sich auch bei den erwähnten Idiosynkrasien um eine »erworbene« Anaphylaxie handelt, bei der uns bisher nur das Moment der primären Schädigung unbekannt ist. Sie würden damit in gleicher Weise zu den »erworbenen« Überempfindlichkeitsphänomenen

---

*) Anaphylaxie = Schutzlosigkeit, im Gegensatz zur Immunität (vgl. Richet[1, 2]).

zu rechnen sein, wie das Heufieber, welches als »Pollenüberempfindlichkeit« (vgl. Wolff-Eisner[3]) aufzufassen ist.

Außer den bisher genannten gibt es nun aber Erscheinungen von Anaphylaxie, bei welchen der Nachweis der »erworbenen« Reaktionsveränderung mit Sicherheit erbracht ist. Für sie ist charakteristisch, daß ein Organismus auf die wiederholte Injektion derselben Substanz mit bestimmten (beschleunigten und verstärkten) Reaktionen antwortet, nachdem er eine bestimmte Zeit vorher die erste Applikation derselben Substanz symptomlos vertragen hat. Derartige Erscheinungen sind bisher nach der wiederholten Injektion der verschiedenartigsten (Eiweiß-)Substanzen beobachtet und speziell bei der wiederholten Injektion von Blutserum eingehend studiert worden. Auffallend war bei der Aufdeckung dieser Tatsache der Umstand, daß das Phänomen der Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) einerseits in einen bestimmten Gegensatz zur Immunität tritt (insofern, als bei letzterer ja nach der Injektion der betreffenden Antigene gerade das Gegenteil, eine Unempfindlichkeit, beobachtet wird), während andererseits gerade am immunen Organismus (worauf zuerst v. Behring[4] und dann besonders v. Pirquet[5] mit Nachdruck hingewiesen haben) häufig der Befund einer Überempfindlichkeit erhoben werden kann (v. Behrings »paradoxe Reaktion«). Wir werden auf diese interessanten Beziehungen zwischen Über- und Unempfindlichkeit später an anderer Stelle näher einzugehen haben.

Trotzdem nun die Überempfindlichkeitserscheinungen, speziell die der Serumüberempfindlichkeit, klinisch und experimentell erst in den letzten Jahren näher erforscht und analysiert worden sind, ist die Zahl der diesbezüglichen Arbeiten doch bereits eine so große, daß eine kurze zusammenfassende Übersicht derselben durchaus am Platze erscheinen muß. Allerdings ist die Behandlung dieses Themas insofern eine schwierige Aufgabe, als die ganze Lehre von der Überempfindlichkeit noch im Anfang der Entwicklung steht und uns eine völlig befriedigende Erklärung für das unseren bisherigen Vorstellungen neuartige Phänomen bisher noch nicht gegeben wurde, so daß sich hier zurzeit noch die verschiedenen Ansichten gegenüberstehen.

Der erste, welcher den Ausdruck der Überempfindlichkeit in dem für uns gültigen Begriffssinne gebraucht hat, ist v. Behring[4], der bereits im Jahre 1893 auf die spezifische Steigerung der Empfindlichkeit der Gewebszellen gegenüber einem Toxin hingewiesen hat. Später haben v. Behring und seine Schüler (Knorr[6], Kitashima[7]) mehrfach darauf aufmerksam gemacht, daß unter dem Einfluß der Giftbehandlung statt der Immunität eine Giftüberempfindlichkeit resultieren könne, und die histogene Überempfindlichkeit immuner Tiere betont. Ähnliche Beobachtungen haben auch andere Autoren bei Immunisierungsversuchen gemacht (z. B. Brieger[8]), während andererseits Wassermann[9] das Kretzsche Phänomen (vorher mit Toxin bereits immunisierte Tiere reagierten auf äquilibrierte Toxin-Antitoxin-Gemische, welche für unvorbehandelte Tiere indifferent sind) ebenfalls schon auf eine »Überempfindlichkeit« (gesteigerte Avidität der Gewebsrezeptoren) zurückgeführt hat.

Wie hochgradig diese Steigerung der Giftempfindlichkeit werden kann, zeigten besonders Beobachtungen v. Behrings an Meerschweinchen bei Versuchen mit dem Diphtheriegift. Es genügte $^1/_{800}$—$^1/_{700}$ der tödlichen Minimaldosis, um die vorbehandelten Meerschweinchen an typischer Diphtherievergiftung verenden zu

lassen. Daß es sich dabei nicht einfach um eine kumulative Giftwirkung handelte, ergab sich daraus, daß man bei der Addition sämtlicher den Tieren injizierten Giftmengen nur etwa um $^1/_{400}$ der tödlichen Minimaldosis erhielt.

Aber schon vor v. Behring sind experimentelle Tatsachen bekannt geworden, welche nach unserer jetzigen Kenntnis als typische Überempfindlichkeits-Reaktionen angesehen werden müssen.

Sieht man von den unangenehmen Zufällen ab, welche sich bei den in vergangenen Zeiten viel angewandten Transfusionen artfremden Blutes mehrfach ereignet haben, so dürften als erste experimentell beobachtete Überempfindlichkeitserscheinung die bei Morgenroth[10] zitierten Versuche von Magendi aus dem Jahre 1839 anzusehen sein. Magendi beobachtete nämlich, daß Kaninchen, welche eine zweimalige intravenöse Injektion von Eiweiß ohne Schaden vertragen hatten, bei einer weiteren, nach einer Reihe von Tagen ausgeführten Injektion sofort erlagen.

Eine praktische, äußerst wichtige Form von spezifischer Überempfindlichkeit stellt dann die von Robert Koch[11] entdeckte Tuberkulinreaktion dar*).

Nach Richet[2] war es Aducco, welcher 1894 bei Hunden — allerdings nach der Behandlung mit Kokain (siehe Einleitung) — Erscheinungen beobachtete, die er, wenn auch nicht mit Sicherheit, als eine erworbene Überempfindlichkeit ansprach.

Andererseits hat nach Lewis[12] im gleichen Jahre schon Flexner die Beobachtung gemacht, daß Tiere, welche die erste Injektion von Hundeserum gut vertragen hatten, einer zweiten Einspritzung desselben Serums erlagen, wenn diese einige Tage oder Wochen später vorgenommen wurde, und zwar in einer Dosis, die für Kontrolltiere nicht tödlich war.

Richet selbst hat dann die Lehre von der Überempfindlichkeit durch seine Studien wesentlich gefördert. Nachdem bereits Hericourt und Richet[13] im Jahre 1898 die Tatsache festgestellt hatten, daß das Alserum bei der wiederholten Injektion bei Hunden statt Immunität eine Überempfindlichkeit verursachte, welche schließlich den Tod der Tiere herbeiführen kann, konnten Portier und Richet[1] 1902 zeigen, daß Hunde nach wiederholter Injektion von Aktiniengift (Extrakt aus den Tentakeln von Aktinien) nach wesentlich geringeren Dosen und in viel kürzerer Zeit starben, als bei der ersten Injektion. Sie bezeichneten diese Eigenschaft des Aktiniengiftes, die Sensibilität zu steigern, als Anaphylaxie.

Bei seinen Studien des Aktiniengiftes gelang Richet (Literatur siehe bei Richet[2]) der Nachweis, daß nur eine bestimmte Substanz dieses Giftes (das Aktino-Congestin) die Ursache seiner anaphylaktischen Wirkung war, und er fand später im Mytilo-Congestin ein ähnlich wirkendes Gift in den Miesmuscheln. Im übrigen hat er eine große Anzahl der klassischen Erscheinungen des Anaphylaxie-Phänomens in durchaus richtiger Weise beobachtet und beschrieben.

Aber auch andere Forscher sind auf Überempfindlichkeitserscheinungen gestoßen und es finden sich derartige Angaben ziemlich zahl-

*) Hierher gehören natürlich auch die neueren Verfahren (die kutane, konjunktivale, perkutane Methode) und die Stichreaktion. Besonders interessant ist für unsere Betrachtungen die zuerst von Levy und Cohn (vgl. Cohn[42]) beobachtete Überempfindlichkeit der Konjunktiven nach wiederholter Tuberkulin-Einträufelung.

reich in der Literatur verzeichnet (Literatur siehe bei v. Pirquet und Schick[14], R. Otto[15], Richet[2], Rosenau und Anderson[16]). Es würde zu weit führen, auf die Details aller Beobachtungen hier näher einzugehen, ich will mich daher darauf beschränken, zusammenfassend zu bemerken, daß bisher Überempfindlichkeit beobachtet worden ist (vgl. hierzu v. Pirquet und Schick[17]):

1. bei der wiederholten Injektion bestimmter, nicht vermehrungsfähiger Substanzen:
   a) abgetöteter Bakterien und Bakterienprodukte;
   b) bestimmter tierischer Gifte (Aktino- bzw. Mytilo-Congestin);
   c) verschiedener Eiweißsubstanzen (Blutserum, Blutkörperchen, Organextrakte, Milch, Spermatozoen);
2. bei der wiederholten Infektion (Reinfektion) mit lebendem vermehrungsfähigen Virus (bei experimenteller Syphilis, Revaccination, gewissen akuten Infektionskrankheiten (vgl. z. B. Bails[55] Tuberkuloseversuche) und nach wiederholter Injektion von Hefe,
3. bei abwechselnder Einführung von lebenden Bakterien und ihren leblosen Stoffwechselprodukten und vice versa (so ist bei der Tuberkulose z. B.:
   a) Tuberkulinüberempfindlichkeit bei tuberkulösen Individuen (R. Koch[11]) und
   b) beschleunigter Infektionsverlauf bei Tieren, die bestimmte Zeit vorher mit Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen vorbehandelt waren (Courmont[53]) beobachtet worden*);
4. nach der Vorbehandlung mit dem Blutserum allergischer Tiere.

Was nun speziell die Serum-Überempfindlichkeit betrifft, so sind hinsichtlich dieser, wenngleich vereinzelte Beobachtungen von anderer Seite schon voraufgegangen waren, doch in erster Linie die Versuche von Arthus[18], sowie die von v. Pirquet und Schick[17], [14] von Bedeutung geworden. Diese Autoren, welche unabhängig voneinander sich mit dem Studium der Über-Empfindlichkeitserscheinungen nach Seruminjektionen befaßt haben, gingen dabei von verschiedenen Punkten aus.

Arthus beobachtete, daß Kaninchen, denen er mehrmals in gewissen Zeitabständen normales Pferdeserum injizierte, gegenüber dem Pferdeserum, das sie anfangs selbst in großen Dosen anstandslos vertragen hatten, immer überempfindlicher wurden (lokal und allgemein) und an Ödemen und schweren Hautinfiltrationen mit Nekrose erkrankten. Ja, bei genügend häufig injizierten Tieren wirkte schließlich die intravenöse Injektion von wenigen ccm Serum direkt tödlich. Die Bedeutung dieser Erscheinung entging ihm nicht und er brachte die Anaphylaxie der Tiere (par et pour le sérum) in durchaus richtiger Weise mit den wiederholten Seruminjektionen in Zusammenhang, indem er eine kumulative Wirkung durch den Nachweis ausschloß, daß selbst größere Serumdosen, auf einmal oder innerhalb weniger Tage gegeben, schadlos vertragen wurden.

*) A. Wolff-Eisner[70] erklärt auch die Rezidive bei Pneumonie, Erysipel, Varicellen, Bronchitiden, Rhinitiden, Influenza usw. durch »Überempfindlichkeit« infolge Bakterieneiweißresorption.

v. Pirquet und Schick stellten dagegen hauptsächlich klinische und experimentelle Beobachtungen an einer großen Zahl solcher Patienten an, welche zu therapeutischen Zwecken mit Heilserum behandelt wurden, nachdem sie sich schon früher eingehend mit dem Studium der Inkubationszeit[19, 17] beschäftigt hatten. Bei ihren Versuchen, die sie auch durch Tierversuche ergänzt haben, fanden sie, daß sich die Symptome, welche man beim Menschen nach der Serumeinspritzung sehen kann, in ein einheitliches, klinisches Bild zusammenfassen lassen, das sie mit dem Namen der „Serumkrankheit" belegten. Diese Serumkrankheit verläuft nun, und das ist der springende Punkt ihrer Beobachtungen, verschieden, je nachdem es sich um einen Erst- oder einen Reinjizierten handelt. Sie erkannten ferner, daß im letzteren Falle genau dieselben Gesetze der beschleunigten Reaktionsfähigkeit Gültigkeit haben, welche wir bei der Antikörperbildung zuerst durch die Untersuchungen v. Dungerns[20] kennen gelernt haben, und daß weiter neben der Verkürzung der Inkubationszeit stets eine deutliche Überempfindlichkeit bei den Reinjicierten zutage trat (bewiesen durch die Reaktion auf sehr kleine Serumdosen). Auf die näheren Ergebnisse ihrer Studien, über die v. Pirquet und Schick in einer im Jahre 1905 erschienenen Monographie ausführlich an der Hand der von ihnen angestellten umfangreichen Einzelbeobachtungen berichtet haben, und die von ihnen aufgestellte Theorie über die Ursache der Serumkrankheit wird später näher einzugehen sein. Dagegen muß ich mir eine vollständige Wiedergabe aller Arbeiten, welche sich sonst noch mit dem Überempfindlichkeits-Phänomen beim Menschen (Tuberkulinreaktion, Pollen-Überempfindlichkeit usw.) beschäftigt haben, versagen.

Hatten die letztgenannten Arbeiten sich hauptsächlich mit der klinischen und theoretischen Seite der Serum-Überempfindlichkeit beschäftigt, so gaben die folgenden Untersuchungen von R. Otto[15] und Rosenau und Anderson[16] eine neue Grundlage zu dem experimentellen Studium der Anaphylaxie im Tierversuch und damit den Anstoß zu einer ausgedehnten experimentellen Bearbeitung dieses interessanten Phänomens.

Ottos Untersuchungen, welche im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie auf Anregung P. Ehrlichs ausgeführt wurden, bezweckten die Analyse einer von Theobald Smith zuerst beobachteten höchst auffallenden Erscheinung. Diese bestand darin, daß Meerschweinchen, welche früher einmal zu Untersuchungen den Wert des Diphtherie-Heilserums zu bestimmen gedient hatten und aus diesen scheinbar ohne jeden Schaden hervorgegangen waren, akut eingingen, oder wenigstens schwer erkrankten, wenn man ihnen einige Zeit später (zu bestimmten Prüfungszwecken) wenige ccm normales Pferdeserum injizierte. Otto gelangte bei seinen zur Analyse dieses merkwürdigen Phänomens angestellten Versuchen nun zu dem Ergebnis, daß es sich hierbei um eine (spezifische) Serum-Überempfindlichkeit höchsten Grades handle, die er in Parallele setzte mit der von v. Pirquet beim Menschen beschriebenen »sofortigen Allgemeinreaktion«.

Rosenau und Anderson unternahmen unabhängig von R. Otto Untersuchungen, um für die unglücklichen Zufälle, welche sich beim Menschen nach Seruminjektionen hin und wieder ereigneten, eine Erklärung zu finden. Auch sie stießen bei diesen Versuchen auf dieselben äußerst hochgradigen Überempfindlichkeits-Erscheinungen

beim Meerschweinchen. Diesen Arbeiten folgten dann bald zahlreiche an verschiedenen Orten unternommene experimentelle Studien der Serum-Überempfindlichkeit, die zum Teil zu äußerst wichtigen Aufschlüssen geführt und unsere Kenntnis über die Anaphylaxie und ihre Beziehungen zur Immunität im hohen Grade bereichert haben. Von den hierher gehörigen Arbeiten seien die folgender Autoren erwähnt:

Remlinger[21], Anderson[22], Besredka und Steinhardt[23], Besredka[24], [25], Nicolle[26], [27], Gay und Southard[28], Rosenau und Anderson[29], Richet[2], R. Otto[30], U. Friedemann[31], Lewis[12].

Alle diese haben sich in erster Linie mit den Überempfindlichkeitserscheinungen nach Seruminjektionen beschäftigt, zum Teil aber auch die Anaphylaxie nach Bakterien(Eiweiß)-Injektion, auf deren Zusammenhang mit dem anaphylaktischen Phänomen auch schon A. Wolf-Eisner[33] hingewiesen hat, studiert. Ihnen haben sich dann weitere Arbeiten angeschlossen, die sich weniger mit Serum-Überempfindlichkeit direkt beschäftigt haben und die daher hier nicht näher besprochen werden sollen. Eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse der Anaphylaxie-Arbeiten ist kürzlich von Rosenau und Anderson[59] gegeben worden. Die ebenfalls zusammenfassende Arbeit Doerrs[68] gelangte erst beim Abschluß dieses Beitrages zu meiner Kenntnis.

Ich hatte bereits erwähnt, daß besonders durch v. Pirquet die theoretische Seite der Überempfindlichkeitsreaktion diskutiert worden ist. An dieser Diskussion haben sich dann bald auch andere Autoren lebhaft beteiligt. Schon im Jahre 1904 hatte A. Wolf-Eisner[32], [33], [3], zum Teil auf Grund eigener Beobachtungen auf die Bedeutung der Überempfindlichkeitsreaktionen hingewiesen und bereits damals hervorgehoben, daß es sich bei der Überempfindlichkeit nach der Injektion von Eiweiß um ein Gesetz allgemeinster Bedeutung handle. Spätere theoretische Erwägungen über die Ursache der Serum-Überempfindlichkeit und die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Immunität stammen von Currie[34], Vaughan, Vaughan und Wheeler (zitiert nach [29] und [52]), Gay und Southard[28], Besredka[25], Richet[2] und anderen.

Auch sonst finden sich in der Literatur mehrfach Angaben, welche in das Gebiet der Serum-Überempfindlichkeit gehören, so bei Dehne und Hamburger[35], Kraus[36], Saeli[37]. Besonders ist die Frage der Überempfindlichkeitserscheinungen nach wiederholter Seruminjektion bei der Erörterung über die Wirkung des Maraglianoschen Tuberkuloseserums, des Moserschen Scharlachserums und des Menzerschen Streptokokkenserums behandelt worden. Von Bedeutung für das Verständnis dieses Phänomens sind weiter die Arbeiten, welche sich mit der Präzipitinbildung beim Menschen, dem Unterschied zwischen parenteraler und enteraler Eiweißeinverleibung und dem Verbleib bzw. Abbau des fremdartigen Serums im Körper beschäftigt haben. (Hamburger und Moro[38], F. Hamburger[39], Kraus und Levaditi[40], Friedemann und Isaac[41] und Heilner[48].)

Im folgenden soll nun das Ergebnis dieser Arbeiten, soweit es auf das Phänomen der Serum-Überempfindlichkeit Bezug hat, in der Weise behandelt werden, daß

1. die klinischen Beobachtungen (Serumkrankheit) beim Menschen,
2. die Ergebnisse der experimentellen Serum-Überempfindlichkeits-Studien, die im Tierversuche gewonnen wurden, und
3. die über das Wesen der Anaphylaxie aufgestellten Theorien

kurz besprochen werden.

Die Serumkrankheit beim Menschen.

Inwieweit die bereits erwähnten unangenehmen Zufälle, welche man in früheren Zeiten im Anschluß an die Bluttransfusion mehrfach beobachtet hat, hierher gehören, soll an dieser Stelle nicht weiter erörtert werden, nachdem diese Methode heute in der Therapie verlassen ist. Dagegen interessieren uns hier die Krankheitssymptome, welche nach der Injektion von Heilseris, speziell der des Diphtherieheilserums, am Menschen auftreten und die von einer großen Anzahl Ärzte sorgfältigst beobachtet und beschrieben sind.

Unter den Krankheitserscheinungen nach einer Seruminjektion sind stets die Exantheme so stark in den Vordergrund getreten, daß man bis zu den Arbeiten v. Pirquets und Schicks allgemein nur von Serumexanthemen sprach. Erst letztere Autoren haben uns ein vollständiges Bild aller charakteristischen Erscheinungen nach der Injektion artfremden Serums gegeben und sie unter dem Namen »Serumkrankheit« zusammengefaßt. Eine Reihe späterer Arbeiten haben ihre Beobachtungen bestätigt und ergänzt (vgl. u. a. Currie[34], Lemaire[43], Goodaal[66]).

Wenngleich die durch die Seruminjektion verursachten Schädigungen in der großen Mehrzahl der Fälle äußerst gering waren, so sind doch, ganz abgesehen von vereinzelt bekannt gewordenen Todesfällen, deren Zusammenhang mit der Seruminjektion allerdings in keinem Falle bisher mit genügender Sicherheit erwiesen ist, ab und zu, wenn auch sehr selten, recht schwere, zweifellos allein auf die (wiederholte) Seruminjektion zurückzuführende Erkrankungen beobachtet worden. Es sei hier nur auf den von R. Otto[15] zitierten Fall, die von Rosenhaupt[44] beschriebene Serumerkrankung und einzelne der v. Pirquet-Schickschen Fälle hingewiesen. Im übrigen finden sich umfassende Angaben bezüglich der Literatur der Serumexantheme in den Publikationen von Hartung[45], v. Pirquet und Schick, Rosenau und Anderson[16], Bourlier[67] und Lemaire[43].

Schon frühzeitig hat man vermutet, daß die in Frage stehenden Krankheitssymptome mit dem Antitoxin als solchem nichts zu tun haben und allein auf das artfremde Serum zurückzuführen sind, wofür dann auch schon 1895 Johannessen[46] den experimentellen Beweis erbracht hat.

Was das klinische Bild der Serumkrankheit anbetrifft, so gehören nach v. Pirquet und Schick zu den charakteristischen Erscheinungen, die stets erst nach einer gewissen Inkubationszeit (und zwar beim Erstinjizierten meist plötzlich zwischen dem 8.—12. Tage) aufzutreten pflegen, neben der meist geringen Störung des Allgemeinbefindens folgende Symptome: Fieber, Exantheme, Drüsen- und Gelenkschwellungen, Leukopenie, Ödeme, Albuminurie und ausnahmsweise auch Erkrankungen der Schleimhäute. Nach Injektion großer Serummengen, wenn sich die Krankheit über Wochen hinziehen kann, tritt manchmal starke Abmagerung und Prostration ein, ohne daß indessen dauernd Gesundheitsschädigungen zurückbleiben. Häufig sieht man von den genannten Symptomen nur das eine oder andere auftreten. Die selten vermißten Exantheme kommen in großer Vielfältigkeit vor. Besonders wertvoll sind für die Diagnose der Serumkrankheit nach den genannten Autoren:

1. Die Zeit des Auftretens der Exantheme (7.—14. Tag, post inject).
2. Das erste Auftreten der Effloreszenzen in der Umgebung der Injektionsstellen.

3. Die regionären Drüsenschwellungen und
4. das Fehlen der Schleimhauterscheinungen.

Das für unsere Betrachtungen wichtigste Ergebnis der Studien v. Pirquets und Schicks ist nun aber der von ihnen gefundene markante Unterschied zwischen dem Krankheitsverlauf bei Erst- und Reinjizierten. Für letztere ist typisch und differentialdiagnostisch wichtig die Erscheinung einer beschleunigten und verstärkten Reaktion. Diese kann sich vor allem geltend machen als sogenannte »sofortige Reaktion«, die einmal wegen ihres überraschenden Auftretens (innerhalb weniger Stunden) von Wichtigkeit ist, andererseits aber für unsere späteren, bei den Meerschweinchenversuchen zu besprechenden Erscheinungen ein besonderes Interesse beansprucht.

Neben dieser sofortigen Reaktion tritt nun aber häufig noch eine andere Form von Überempfindlichkeitserscheinung bei derselben Person auf, und zwar die »beschleunigte Reaktion«. Es können nämlich einige Tage nach der Injektion, nachdem die »sofortige Reaktion« abgeklungen ist, vom neuem Krankheitserscheinungen ausbrechen, und zwar meist in der Zeit vom 5.—7. Tage, das heißt nach einer gegenüber dem Erstinjizierten wesentlich abgekürzten Inkubationszeit. Es ist, wie gesagt, nicht nötig, daß diese beiden Reaktionen immer an derselben Person vorkommen, sondern es ist häufig der Fall, daß nur eine von beiden auftritt. Speziell soll bei den Injektionen, die über 6 Monate von der letzten Serumbehandlung getrennt sind, die sofortige Reaktion ausfallen und allein die beschleunigte Reaktion beobachtet werden, während umgekehrt bei einem Intervall von 12—40 Tagen allein die sofortige Reaktion beobachtet wird. Hingegen pflegen sich bei einer Injektion, die in der Zeit von 6 Wochen bis 6 Monaten nach der ersten Injektion vorgenommen wird, beide Reaktionen einzustellen, ohne daß indessen eine scharfe Abtrennung dieser drei Perioden möglich ist; vielmehr findet ein allmählicher Übergang der einen in die andere statt.

Neben diesem Zeitintervall kommt — wie dies besonders Currie betont hat — der bei der Vorbehandlung angewandten Serumdosis erst in zweiter Linie Bedeutung zu. Klinisch kann sich die sofortige Reaktion

1. als sofortige Lokalreaktion (das spezifische Ödem) und
2. als sofortige Allgemeinreaktion (Fieber, Exantheme und die übrigen oben genannten allgemeinen Erscheinungen) äußern.

Bei der beschleunigten Reaktion kommen als Einzelsymptome die gleichen Krankheitserscheinungen vor, in erster Linie Exantheme, Gelenkerscheinungen und Ödeme.

Neben der Verkürzung der Inkubationszeit ist bei dem Reinjizierten die Verstärkung der Reaktion selbst stets deutlich. Auch reagiert er schon auf verhältnismäßig sehr kleine Serumdosen. Die »Serumkrankheit des Reinjizierten« verdient somit unser eigentliches Interesse.

Auf die theoretischen Erklärungsversuche dieses Phänomens soll an anderer Stelle eingegangen werden. Ich möchte indessen nochmals hier besonders hervorzuheben, daß die Serumerscheinungen beim Menschen fast stets leichter und flüchtiger Natur sind, und daß ernste Zufälle selbst bei wiederholter Injektion außerordentlich selten vorkommen. Jedenfalls wird man derartige verhältnismäßig leichte Störungen, die kaum jemals dauernde Schädigungen verursachen, gegenüber den segensreichen, oft lebensrettenden Wirkungen der Sera furchtlos in den Kauf nehmen können,

zumal beim Diphtherieheilserum, von dem ja doch bei dem heutigen Stande der Serumgewinnungstechnik immer nur verhältnismäßig geringe Dosen injiziert zu werden brauchen (vergl. ZUCKER[64]). Über Versuche, dem Serum seine störenden Nebenwirkungen zu nehmen, wird weiter unten berichtet werden.

Experimentelle Anaphylaxie, im besonderen beim Meerschweinchen.

Während sich also beim Menschen nur ausnahmsweise starke und bedrohliche Krankheitserscheinungen, selbst bei der wiederholten Seruminjektion ereignen, sind solche bei verschiedenen Tierspezies in desto höherem Grade beobachtet worden.

Auf die oben bereits erwähnten Überempfindlichkeitsreaktionen bei Kaninchen (ARTHUSsches Phänomen) soll nicht nochmals eingegangen werden. Es sei nur betont, daß auch bei diesen Tieren nach der wiederholten Seruminjektion bei entsprechender Vor- und Nachbehandlung akut tödlich verlaufende Zufälle vorkommen, wie dies bereits ARTHUS gezeigt hat. Was die sonst bei den Kaninchenversuchen gewonnenen Resultate betrifft, so sind dieselben, soweit sie von Bedeutung erschienen, bei den folgenden Erörterungen berücksichtigt worden.

Als eine ganz ungewöhnlich heftige und meist äußerst stürmisch verlaufende Serumreaktion wurde dann das THEOBALD SMITHsche Phänomen*) bei Meerschweinchen von R. OTTO[15] ermittelt.

Die Symptome, welche man bei diesen Tieren bei der (subkutanen) Reinjektion mit bestimmten Mengen normalen Pferdeserums beobachten kann, sind folgende:

Mehr oder weniger kurze Zeit, meist einige Minuten nach der Reinjektion beginnen die Tiere unruhig zu werden und sich heftig und lebhaft an ihren Pfoten zu knabbern und an der Nase zu jucken, wie wenn sie an diesen Stellen einen unausstehlichen starken Juckreiz verspürten. Dieses krankhafte Jucken dauert in der Regel nur kurze Zeit, dann beginnt das Tier meist ziemlich plötzlich unter gesteigerter Unruhe eigentümlich zu würgen und sich im Käfig bald hier, bald dort hin zu legen, um schließlich an einer Stelle ermattet liegen zu bleiben. Wenn man es nun aufrichtet, ist es nicht mehr imstande sich aufrecht zu halten. Meist erfolgt jetzt gleich unter Erbrechen und Abgang von Kot und Urin eine Reihe schwerster, stoß- und ruckweise auftretender Krampfanfälle, bei denen es häufig durch den ganzen Käfig geschleudert wird. Manchmal fehlen aber diese Krämpfe und das Meerschweinchen bleibt in seinem lähmungsartigen Schwächezustand unter stark beschleunigter Herztätigkeit und angestrengtesten Atembewegungen ohnmächtig auf der Seite liegen. Oft gehen die beiden genannten Formen des Krankheitsbildes ineinander über, und es schließen sich dann die paralytischen Erscheinungen meist den Krampfanfällen an. U. FRIEDEMANN[31] hat ferner darauf aufmerksam gemacht, daß bei den kranken Tieren scheinbar eine außerordentlich starke Hyperalgesie der Haut besteht. Bei genügender Serumdosis tritt in einem hohen Prozentsatze der Tiere in kürzester Zeit der Tod durch Atemlähmung ein. Diejenigen Tiere, welche nicht eingehen, sitzen zwar noch einige Zeit mit gesträubten Haaren da, be-

*) Die Bezeichnung THEOBALD SMITHsches Phänomen wurde von R. OTTO speziell für die Überempfindlichkeitserscheinungen solcher Meerschweinchen, die mit Toxin-Antitoxin-Gemischen vorbehandelt waren, gebraucht.

finden sich aber sehr bald wieder munter und zeigen am nächsten Tage meist ein völlig normales Aussehen.

Neben dieser äußerst akuten und heftigen Allgemeinreaktionen findet sich bei einem gewissen Prozentsatze der Meerschweinchen nach der subkutanen Injektion noch eine andere Reaktionsform, die besonders von Lewis[12] genau beschrieben ist. Sie besteht darin, daß die akuten Symptome fortfallen oder nur sehr gering sind, daß aber nach 24 Stunden die Tiere deutlich krank sind, und ein ausgebreitetes lokales Ödem an der Reinjektionsstelle zeigen. Dieses Ödem kann fortschreiten und am 2. und 3. Tage die Tiere töten, oder aber in anderen Fällen zu ausgedehnter kutaner und subkutaner Nekrosis führen. Es tritt damit, wie dies Lewis besonders hervorhebt, bei den Meerschweinchen eine Analogie zu dem Überempfindlichkeitsbilde auf, wie wir es als Arthussche Reaktion beim Kaninchen zu sehen pflegen.

Während nun von den meisten Autoren besondere Sektionsbefunde nicht beschrieben worden sind, oder angegeben ist, daß makroskopische Veränderungen nicht gefunden werden, haben Gay und Southard[28] festgestellt, daß sich bei derartigen Tieren doch ganz charakteristische pathologisch-anatomische Läsionen finden, und zwar multiple Hämorrhagien. Diese Hämorrhagien, die an und für sich nicht spezifischer Natur sind, wurden am häufigsten im Magen, dem Cöcum, den Lungen und dem Herzen gefunden. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich daneben eine ausgebreitete fettige Degeneration der Kapillarendothelien und umschriebene Herde einer fettigen Degeneration in den Herzmuskeln, der willkürlichen Muskulatur, den peripheren Nerven und den Magenepithelien.

Diese letzteren Veränderungen waren unabhängig von erstgenannten Gefäßläsionen, und nur teilweise standen mikroskopische Hämorrhagien mit ihnen in Zusammenhang. Besonders auffallend erschien den genannten Autoren der Umstand, daß diese fettige Zelldegeneration trotz ihres schnellen Eintretens histologisch das Bild einer chronischen Degeneration bot. In den oben erwähnten Fällen, wo es nicht zur akuten Reaktion, sondern zur Hautnekrosis kam, fand Lewis auch abweichende pathologische Veränderungen, und zwar zeigten sich in diesen Fällen nur geringe Erscheinungen an den Lungen, dagegen häufig ausgebreitete hämorrhagische Nekrosen in der Milz und charakteristische Veränderungen in den Lymphdrüsen, welche mit Phagocytose von Erythrocyten und Degeneration der Endothelzellen verbunden waren.

Bevor wir nun in eine Besprechung der durch die Serum-Überempfindlichkeitsstudien der verschiedenen Autoren (Literatur siehe oben) gewonnenen Ergebnisse eintreten können, muß folgendes vorausgeschickt werden. Zunächst einmal die Bemerkung, daß in den folgenden Fällen, wenn nichts anderes angegeben ist, unter Seruminjektion stets die Injektion von normalem Pferdeserum bei Meerschweinchen verstanden ist; ferner die Tatsache, daß sich bei umfangreichen Kontrollversuchen allerorts ergeben hat, daß normale Tiere, d. h. von gesunden Eltern stammende und bis dahin nicht mit Serum vorbehandelte Meerschweinchen niemals bei der ersten Injektion von Pferdeserum Krankheitserscheinungen zeigen*).

*) Nur Theobald Smith will auch bei normalen Tieren nach der ersten Seruminjektion manchmal Krankheitssymptome gesehen haben. Rosenau und Anderson[29] nehmen dagegen an, daß es sich dabei um die Jungen überempfindlicher Tiere gehandelt hat.

Bezüglich der Nomenklatur sei bemerkt, daß in der Literatur neben dem Worte »Überempfindlichkeit« die von RICHET eingeführte Bezeichnung »Anaphylaxie«, eine ziemlich verbreitete Anwendung gefunden hat. Von den amerikanischen und englischen Forschern wird noch neben Anaphylaxis der Ausdruck »Super- oder Hypersensitiveness« und »Hypersusceptibility« angewandt.

Zum Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion gehören mindestens zwei Seruminjektionen, eine primäre, durch welche die Überempfindlichkeit erzeugt wird, und eine zweite, welche die Krankheitssymptome auslöst. Da demnach das gleiche Serum sowohl überempfindlich macht, als auch die Überempfindlichkeitserscheinungen auslöst, so werden allgemein dem Serum zwei wirksame Eigenschaften zugeschrieben, eine überempfindlichmachende (sensibilisierende) und eine die Krankheitserscheinungen auslösende. Wir wollen sie beide im folgenden kurz als die »anaphylaktisierende« und die »toxische« trennen. Eine Differenzierung beider war — wie hier vorausgeschickt werden mag — bisher nur durch ihre verschiedene Thermostabilität möglich (BESREDKA). Nicht unerwähnt darf aber hier die von HEILNER[48] gemachte auffallende Beobachtung bleiben, daß es zur Auslösung der anaphylaktischen Reaktion bei Kaninchen oft gar nicht der wiederholten Einführung des Antigens bedurfte. Er sah bei den überempfindlichen Tieren auch typische Ermattung mit Tod eintreten, wenn er statt des Serums nur hypertonische Kochsalzlösung injizierte. (Vgl. dazu die theoretischen Erörterungen U. FRIEDEMANNS[31].) Bekanntlich ist auch schon früher angegeben worden, daß bei tuberkulösen Tieren nach Injektion indifferenter Flüssigkeiten (Bouillon) Reaktionen beobachtet würden (siehe bei PREISICH und HEIM[58]).

Was nun zunächst die anaphylaktisierende Eigenschaft des normalen Pferdeserums anbetrifft, so genügt es, die Meerschweinchen ein einziges Mal mit einer beliebigen Serumdosis (von mehreren Kubikzentimetern bis zu minimalsten Dosen) vorzubehandeln, um sie mit Sicherheit für eine bestimmte spätere Zeit serumüberempfindlich zu machen. Zur Erzielung der Anaphylaxie genügen selbst ganz minimale Dosen, so konnte noch durch $^1/_{1000000}$ ccm eine deutliche Anaphylaxie bewirkt werden (ROSENAU und ANDERSON). Bei seinen ersten Versuchen fand R. OTTO, daß große Dosen nicht oder doch weniger stark anaphylaktisierend wirkten als minimale. Es hat sich aber gezeigt, daß diese Beobachtung wohl nur im gewissen Sinne richtig ist, insofern, als die Tiere bei der subkutanen Prüfung undeutlicher reagieren; prüft man sie aber nach genügend langem Intervall intraperitoneal, so zeigen auch sie sich fast alle ohne Unterschied überempfindlich. Der Eintritt der Überempfindlichkeit hängt also von der Serumdosis und der Ausfall der Reaktion von der Prüfungsmethode ab (ROSENAU und ANDERSON, GAY und SOUTHARD, R. OTTO). Bei großen Dosen (6—10 ccm) erfolgte derselbe oft erst nach Monaten, während gerade bei Minimaldosen, z. B. nach $^1/_{200}$—$^1/_{500}$ ccm, die Überempfindlichkeit sehr schnell eintritt. Sie ist bei intrakardialer Nachprüfung z. B. schon am 6. Tage, bei subkutaner meist erst am Ende der 2. Woche sicher ausgeprägt, doch oft schon vorher nachweisbar. Die einmal erzielte Überempfindlichkeit besteht nun nach den allgemeinen Beobachtungen sehr lange Zeit und ist von ROSENAU und ANDERSON bis zum 732. Tage konstatiert worden.

Bei der Erstinjektion zwecks Erzielung einer Überempfind-

lichkeit ist meistenteils die subkutane oder intraperitoneale Injektionsmethode verwandt worden. Von BESREDKA und STEINHARDT wurde auch das intrakranielle Verfahren versucht, doch ließ sich auf diese Weise bei intrakraniellen (subduralen) Nachprüfungen eine Überempfindlichkeit nicht nachweisen.

R. OTTO hatte nun schon in seiner ersten Arbeit angegeben, daß die wiederholte Injektion von Minimaldosen, und besonders die von Antitoxin-Toxingemischen, geeignet erscheint, auffallend hohe Grade von Anaphylaxie zu erzeugen. Seine erste Angabe ist inzwischen von LEWIS bestätigt worden. Für die Richtigkeit der zweiten sprechen neben den schon früher an anderer Stelle[30] angeführten Beobachtungen die neuerdings veröffentlichten Befunde von U. FRIEDEMANN, J. J. KINYOUN[51] und LEWIS. Auch die von letzterem angegebene Beobachtung, daß gerade bei den Jungen, welche von Müttern, die mit Gemischen behandelt waren, abstammten, die Überempfindlichkeit besonders deutlich war, ließe sich hierfür verwenden.

ROSENAU und ANDERSOM haben ferner versucht, durch Fütterung von Pferdeeiweiß Meerschweinchen überempfindlich zu machen. Dies gelang ihnen zwar nie bei einmaliger Fütterung, dagegen dann, wenn die Meerschweinchen längere Zeit mit Pferdeserum gefüttert wurden. Auch durch die Fütterung von Rindfleisch ließ sich dann in gleicher Weise eine Überempfindlichkeit gegen Rinderserum erzeugen. Gleichfalls negative Resultate bei einmaliger Fütterung (minimaler Dosen bis zu 1 ccm) hatten MC. CLINTOCK und KING[61].

Es sind nun vielfach Versuche ausgeführt worden, um dem Pferdeserum seine anaphylaktisierenden Eigenschaften zu nehmen. Da sich diese Versuche zum großen Teile mit denen decken, welche das gleiche Ziel hinsichtlich der toxischen Eigenschaften des Serums erstreben, und da wir andererseits auf die Ergebnisse dieser Experimente noch bei der Besprechung der Antianaphylaxie und der passiven Anaphylaxie zurückkommen müssen, so sei hier nur kurz erwähnt, daß bisher alle nach dieser Richtung hin angestellten Versuche zu wenig befriedigenden Resultaten geführt haben, und daß sich die anaphylaktisierende Substanz des Pferdeserums äußeren Einflüssen gegenüber sehr resistent gezeigt hat. ROSENAU und ANDERSON fanden bei ihren Fütterungsversuchen zwar, daß beim Kochen das Fleisch seine überempfindlich machenden Eigenschaften verlor, dagegen soll aber nach BESREDKA Erhitzung auf 120° die anaphylaktisierende Wirkung (bei parenteraler Injektion) eher steigern. Formaldehyd vernichtet das anaphylaktisierende Prinzip nicht; es ist ferner nicht durch Kollodiumsäcke dialysierbar und im Hämoglobin, der Milch und dem Fleischextrakt enthalten.

Wenden wir uns nunmehr zu der toxischen Wirkung des Serums bei der Reinjektion, so hat BESREDKA festgestellt, daß die Toxizität des Serums zunächst vom Alter abhängt. Hypertoxisch ist das Serum am Tage der Blutung, toxisch in stärkerem Grade bis zum 10. Tage; bis zu diesem Zeitpunkte nimmt die Toxizität schnell ab, um dann langsam zu fallen. Diese Beobachtung würde mit der schon von BUJWID (cit. n. 14) betonten Toxizität frischen Serums in bestem Einklang stehen.

Nach den bisherigen Ergebnissen der verschiedenen Arbeiten ist als feststehend anzusehen, daß zwischen den Präzipitinen und Hämolysinen und dem toxischen Prinzip des Pferdeserums kein Zusammenhang besteht.

Bezüglich der Applikation des Serums bei der Reinjektion ist zu

erwähnen, daß die anaphylaktische Reaktion durch die verschiedensten Injektionsmethoden ausgelöst werden kann. R. OTTO wandte bei seinen ersten Versuchen ausschließlich die subkutane Methode an, ROSENAU und ANDERSON fügten die intraperitoneale, BESREDKA und STEINHARDT die subdurale Methode hinzu. Bei all diesen Methoden sind indessen die Effekte verschieden, und vor allem scheint die von GAY und SOUTHARD, ROSENAU und ANDERSON und von LEWIS angewandte Prüfungsmethode durch Injektion direkt in das Gefäßsystem bzw. in das Herz ganz besonders wirksam zu sein. Selbst Minimaldosen von $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ ccm erzeugen auf diese Weise noch schwere Symptome, $^1/_{100}$ ccm pflegt meist sogar tödlich zu wirken. Da es nun nach LEWIS gelingt, bis 2 ccm Serum dem Meerschweinchen intrakardial zu injizieren, so könnte man also einem Meerschweinchen die annähernd 200fach tödliche Dosis auf diesem Wege einverleiben. Bei dieser Gelegenheit möchte ich noch die schon an anderer Stelle[30]) von mir hervorgehobene Beobachtung erwähnen, daß scheinbar neben der Individualität der Tiere bei allen Prüfungsmethoden eine optimal tödlich wirkende Dosis existiert. LEWIS gibt im übrigen als sicher tödliche Dosis an: bei der subkutanen Methode 15—20 ccm, bei der intraperitonealen 3 ccm und bei der intrakraniellen $^1/_{20}$ ccm Serum. Jedenfalls ist bei gleicher Serumdosis die subkutane Methode die für die Tiere am wenigsten gefährliche; sie läßt aber, wie mir scheint, feinere Unterschiede in dem Grade der erzielten Anaphylaxie erkennen (siehe auch LEWIS) und gibt mehr spezifische Reaktionen; andererseits ist die von ROSENAU und ANDERSON mit der intraperitonealen Methode gefundene Tatsache durchaus richtig, daß nämlich die in Frage stehende Reaktion nur eine quantitativ-spezifische ist, die sich nur bei der Trennung von echten Eiweißsubstanzen von den weniger komplizierten Stickstoffverbindungen als physiologisches Unterscheidungsmittel anwenden läßt.

Es lag nun nahe, bei der großen Ähnlichkeit der Serumüberempfindlichkeitsreaktion mit der bekannten Tuberkulinreaktion daran zu denken, serumüberempfindliche Tiere dazu zu benutzen, um speziell das Diphtherieheilserum auf seine Serumkrankheit erzeugende Wirksamkeit zu prüfen. Auch die spezifische Wirksamkeit des Tuberkulins wird ja in der Weise geprüft, daß man tuberkulös gemachte Meerschweinchen mit fallenden Dosen Tuberkulin behandelt und so die Dosis letalis des Tuberkulins für diese Tiere ermittelt und mit einem Standardpräparat vergleicht (DÖNITZ[63], R. OTTO[56]). Es müßte dabei allerdings vorausgesetzt werden, daß diejenigen Stoffe des Pferdeserums, welche für das Tier schädlich wirken, auch die gleichen krankmachenden Agenzien für den Menschen sind, und es wäre wohl a priori am rationellsten, wie dieses v. PIRQUET und SCHICK ausgesprochen haben, das Serum an überempfindlichen Menschen nach dieser Richtung hin zu prüfen. Bei der großen Schwierigkeit, auf die derartige Versuche in der Praxis stoßen dürften, mußte es geboten erscheinen, zunächst im Tierversuch die Lösung dieser Aufgaben zu versuchen. Wie ich nun hier nachtragen möchte, haben einige von uns schon in früheren Zeiten in dieser Absicht angestellte und nicht weiter publizierte Versuche zu keinem sicheren Ergebnis geführt. Wir konnten bei der intraperitonealen Injektionsmethode weder unter Benutzung der krankmachenden noch bei Verwendung der tödlich wirkenden Dosis regelmäßige und markante Unterschiede feststellen zwischen solchen Seris, welche ohne jede Nebenwirkung vertragen worden waren und solchen, bei denen häufig (bis zu 50 % der Injizierten) Exantheme

beobachtet waren. Dagegen hat Besredka[24] angegeben, daß es ihm und E. Steinhardt gelungen ist, eine Dosierung der toxischen Wirkung der Heilsera durch die intrakranielle Injektionsmethode an überempfindlichen Meerschweinchen zu erreichen*). Nach dem Ausfall dieser Versuche schlägt er vor, Sera, welche für die Anwendung beim Menschen bestimmt sind, dann zu verwerfen, wenn sie in der Dosis von $^1/_{20}$ ccm oder darunter für solche Tiere tödlich oder stark toxisch wirken.

Die genannten Autoren waren ferner, von der Tatsache ausgehend, daß die Resultate in Paris, Frankfurt a. M. und Washington in bezug auf die Prozente der gefallenen Tiere nicht unerheblich voneinander abwichen, zu der Annahme gelangt, daß die in Washington und Frankfurt verwendeten Sera erheblich toxischer gewesen seien. Diese Annahme scheint indessen nicht haltbar zu sein, nachdem Rosenau und Anderson gefunden haben, daß umgekehrt das ihnen von Besredka überlassene Heilserum aus dem Pariser Institut Pasteur bei Versuchen in Washington eher toxischer als das amerikanische Serum wirkte. Rosenau und Anderson nehmen vielmehr an, daß die obengenannte Differenz weniger von der Toxizität der angewandten Sera als von der überempfindlich machenden Injektion abhängt. Mir scheint abgesehen von dieser Streitfrage aus den letzteren gerade umgekehrten Befunden in Paris und Washington noch hervorzugehen, daß fremde Sera für die heimischen (anaphylaktisierten) Tiere toxischer sind. Auch bei einigen — nicht weiter publizierten — Versuchen im Frankfurter Institut erwiesen sich bei der Besredkaschen Methode zwei russische Sera auffallend toxisch für unsere (mit einheimischen Seris vorbehandelten) Tiere. Vielleicht ist allein schon die Verwendung verschiedener Sera bei der ersten und zweiten Injektion von Einfluß. Eine völlige Klärung dieser Fragen ist noch nicht erbracht.

Ich hatte nun schon erwähnt, daß auch Versuche angestellt wurden, um die toxische Eigenschaft des Pferdeserums aufzuheben. Derartige Experimente sind, wenn ich von den später zu besprechenden Immunisierungsversuchen absehe, zuerst von Rosenau und Anderson publiziert und dann auch von Besredka und Steinhardt fortgeführt worden.

Trotz Anwendung der verschiedenen Reagenzien und Methoden (Chemikalien, Radium, Filtration durch Porzellanfilter, Einwirkung von X-Strahlen, biologische Methoden, Fermente usw.) ist es aber nicht gelungen das beabsichtigte Ziel zu erreichen. Speziell ließ das von Netter[60] bei Kindern mit einem gewissen Erfolge verwandte Calciumchlorid im Tierversuch ganz im Stich. Auch die physikalischen Mittel (Erwärmung, Gefrierenlassen, Eintrocknung) und die Behandlung des Serums nach der Gibson-Methode**) versagten, wie dies Rosenau und Anderson fanden. Die Erwärmung auf 60° beraubte das Serum nicht seiner Giftigkeit, dazu war eine 25 Minuten lange Erhitzung auf 100° notwendig.

Besredka hat indessen später den Nachweis erbracht, daß die Erwärmung einen ganz bestimmten Einfluß auf die toxische Wirkung des Serums ausübt. Er fand zunächst, daß die Giftigkeit progressiv mit

*) Richet[68] hat andererseits bei der durch Mytilo-Congestin an Hunden erzeugten Anaphylaxie die »Brechdosis« zur Messung der erzielten Überempfindlichkeit benutzt.

**) Nach Park und Throne[65] sollen bei der Anwendung des nach der Gibsonmethode raffinierten Serums beim Menschen prozentual weniger Exantheme auftreten.

der Temperatur abnimmt. Sie ist bei 100° erloschen. Aber schon durch die wiederholte Erwärmung auf 60° ließ sich die Toxizität auf ein Viertel bis ein Fünftel herabsetzen, und selbst durch die einstündige, 4 Tage lang wiederholte Erwärmung auf 56° wurde die Giftigkeit um $^1/_3$ vermindert.

Bei diesen Versuchen, die Anaphylaxis zu bekämpfen, machte BESREDKA die wichtige Beobachtung, daß die Krankheitserscheinungen durch die vorher eingeleitete Äthernarkose verhindert werden, während Morphium und Opiumextrakt ohne Einfluß blieben. Nach der Äthernarkose erwachten die Tiere vacciniert.

Gegenüber diesen direkten Methoden der Abschwächung hat sich nun ein anderer indirekter Weg, um gegen die Anaphylaxie zu schützen, als gangbar erwiesen. Wie R. OTTO bereits gefunden hatte, zeigten Tiere, welche die Nachprüfung mit großen Dosen Pferdeserum überstanden hatten, keine Krankheitserscheinungen, wenn er sie einige Tage später einer erneuten Prüfung unterzog, ebensowenig erkrankten solche Prüfungstiere, welche mit steigenden Dosen Serum vor Ausbruch der Anaphylaxie vorbehandelt waren, wenn ihnen (14 Tage nach der letzten Injektion 6 ccm) normales Pferdeserum injiziert wurde. Es war also gelungen, die Überempfindlichkeit der Tiere, bzw. den Eintritt derselben durch die einmalige Zuführung großer, bzw. durch die mehrmalige Injektion mittlerer Serummengen zu verhindern. Diese Beobachtung ist seinerzeit von OTTO in Parallele gesetzt worden mit den v. BEHRINGschen Erfahrungen über die Beseitigung der Toxinüberempfindlichkeit durch geeignete Zuführung großer Toxinmengen und mit dem von UHLENHUT und H. PFEIFFER[54] erhobenen Befunde, daß man auch gegen die nekrotisierend wirkende Substanz bestimmter normaler Sera Immunität erzielen kann.

Auf die gleiche Immunitätserscheinung waren nun auch ROSENAU und ANDERSON gestoßen, und sie ist von ihnen und später von anderen Autoren zum Gegenstand eingehender Studien gemacht worden. In erster Linie sind hier BESREDKA und STEINHARDT zu nennen, welche zugleich für diese Immunität den Namen »Antianaphylaxie« eingeführt haben. Sie zeigten, daß es durch die einmalige intraperitoneale Injektion von großen Dosen Serum*) gelingt, Tiere gegen die nachfolgende, sonst tödliche intracranielle Seruminjektion zu schützen, und daß dieser Schutz fast sofort eintritt und mindestens 3 Monate anhält. Die gleiche Vaccination wurde sowohl in dem prä- als auch in dem anaphylaktischen Stadium durch die intracerebrale Injektion geringerer Serumdosen erzielt**). Dagegen verhinderte die 24 Stunden nach anaphylaktisierenden Injektionen ausgeführte Applikation großer Dosen Serum nicht das Auftreten der Überempfindlichkeit.

BESREDKA und STEINHARDT haben die anti-anaphylaktisierende Vaccination mit der von ihnen beobachteten Entgiftung des tetanusvergifteten Gehirns durch Antiserum verglichen und stellten sich die Vaccination als eine »Desensibilisierung« vor, durch welche eine Wiederherstellung des

*) Nach RICHET soll allein schon die Injektion dest. Wassers bei den gegen das Mytilo-Congestin überempfindlichen Tieren antianaphylaktisch wirken.

**) Mir schien es häufig, als ob derartige subdural vaccinierte Tiere bei der intraperitonalen Nachprüfung eine abgeschwächte Reaktion zeigten, die nur nicht das Gehirn tangierte (vgl. GAY und SOUTHARD). — Daß mehrfache (intraperitoneale) Injektionen unter Umständen äußerst langdauernde Immunität erzeugen können, beweisen auch Versuche von LEWIS.

natürlichen*) Zustandes erreicht werden sollte. Zu dieser Annahme glaubten sich Besredka und Steinhardt durch die Tatsache berechtigt, daß sich derartige vaccinierte Tiere leicht wieder anaphylaktisieren lassen. Dies ist in der Tat der Fall, aber von einem normalen Zustand dürfte bei diesen Tieren doch nicht gesprochen werden können. Sie gleichen vielmehr den zeitig-refraktären Tieren, welche (einmal) mit großen Dosen vorbehandelt sind. Bei beiden kommt es von selbst später doch zur Anaphylaxie; die refraktäre Periode ist ein »vorübergehender« Zustand. Dafür, daß kein Normalzustand vorliegt, spricht auch der Umstand, daß derartige »refraktäre« Tiere in ihrem Blut »Anaphylaktin« bzw. »anaphylaktisierende Reaktionskörper« enthalten, und daß sie auch »überempfindliche« Junge zur Welt bringen. Gegenüber der von R. Otto gemachten Beobachtung, daß sich diese Tiere nicht so schnell anaphylaktisieren lassen wie normale, hat neuerdings Lewis mitgeteilt, daß, wie noch nicht abgeschlossene Experimente es möglich erscheinen lassen, bei antianaphylaktischen Tieren der Überempfindlichkeitszustand in kürzerer Zeit zustande kommt, als bei den normalen Tieren (»Beschleunigte Reaktion«). Eine Bestätigung der Lewisschen Befunde würde mit der obengenannten Ansicht Besredkas noch weniger in Einklang zu bringen sein. Der Ausfall, ob »beschleunigte« oder »verspätete« Anaphylaxis bei solchen Tieren eintritt, dürfte dabei vielleicht allein von dem Zeitpunkt der reanaphylaktisierenden Injektion abhängen.

Im übrigen vergleichen Besredka und Steinhardt die sich beim Übergang der Anaphylaxie in die Antianaphylaxie abpsielenden Reaktionen mit den Erscheinungen der Präzipitation bzw. der Kolloidreaktion.

Wir verdanken nun Besredka noch die wichtige Beobachtung, daß mit der durch Erwärmung herabgesetzten Giftigkeit zugleich auch das Immunisierunsvermögen des Serums heruntergeht, und daß wenig giftig wirkende Sera wenig immunisierend wirken. Ich will auf Einzelheiten nicht näher eingehen, sondern im Anschluß hieran nur noch bemerken, daß ich weiter versucht habe, durch Injektion von heterologem Serum (Ziege, Kaninchen), das bei den mit Pferdeserum behandelten Tieren weniger toxisch wirkt, Antianaphylaxie zu erzielen. Das Ergebnis dieser Versuche war indessen wenig befriedigend, so daß eine Publikation derselben unterblieben ist.

Von einer Anzahl Autoren (Rosenau und Anderson, Besredka und Steinhardt, Gay und Southard sowie R. Otto) sind nun Versuche gemacht worden, das toxische Prinzip des Pferdeserums durch das Blut und die Organextrakte überempfindlicher Tiere zu neutralisieren. Diese Versuche, die R. Otto und Besredka auch auf die anaphylaktisierende Wirkung des Serums ausgedehnt haben, verliefen indes vollständig negativ. Es scheinen zwischen dem Pferdeserum und dem Serum anaphylaktischer Meerschweinchen in vitro keinerlei nachweisbare Reaktionen zu verlaufen**). Auch das Serum immunisierter d. h. refraktärer Meerschweinchen zeigte sich ohne abschwächenden Einfluß auf die anaphylaktisierende und toxische Eigenschaft des Pferdeserums. R. Otto

*) »L'immunité anti-anaphylactique ne serait donc que l'immunité naturelle que tout cobaye normal possède vis-à-vis de l'injection intracérébrale de sérum.« (Besredka, Annales de l'Inst. Pasteur, Tome XXI, Avril 1907.)

**) Richet hat gefunden, daß das Serum anaphylaktischer Tiere, in vitro mit dem Mytilo-Congestin gemischt, dessen toxische Wirkung steigert. Nach Preisich und Heim[58] soll das Blutserum tuberkulöser Meerschweinchen und Tuberkulin, gesunden Kaninchen injiziert, regelmäßig Temperatursteigerung machen, normales Serum nur manchmal.

fand bei seinen Versuchen im Gegenteil, daß die eintretende Anaphylaxie bei der Verwendung von Pferdeserum-Antiserumgemischen eher eine gesteigerte wurde. Er machte ferner die Beobachtung, daß solche mit Antisera (subkutan) vorbehandelte Meerschweinchen charakteristische Krankheitssymptome zeigten, wenn man ihnen einige Zeit später (24 Stunden) Pferdeserum injizierte. Besredka sah gleiches nach der subduralen Vorbehandlung. Bereits früher hatten v. Pirquet und Schick angegeben, daß umgekehrt auch Kaninchen nach voraufgegangener Behandlung mit Normalserum auf die folgende Injektion mit Antiserum mit lokalen Ödemen antworteten, während Lemaire[43] beobachtete, daß bei Kaninchen, die mit Pferdeeiweiß immunisiert waren, gerade dann die akuten Erscheinungen von Überempfindlichkeit eintraten, wenn noch Antikörper (Präzipitine) im Serum nachweisbar waren.

Andererseits hatte Nicolle schon früher Kannichen, die mit dem Serum überempfindlicher Tiere vorbehandelt waren, bei der 24 Stunden später erfolgenden Injektion von Pferdeserum an lokalen Ödemen erkranken und bei der intravenösen Injektion sogar innerhalb 24 Stunden eingehen sehen, während die Kontrolltiere ohne Ödeme und munter blieben. Einen weiteren Fortschritt brachten die Versuche von Gay und Southard. Sie fanden, daß Meerschweinchen, denen man das Blut vorbehandelter über- oder unempfindlicher Meerschweinchen injizierte, bei der nach 15 Tagen angestellten Nachprüfung überempfindlich waren. Sie erklärten dies in der Weise, daß durch die in dem Blut der Tiere vorhandenen nicht neutralisierbaren Reste des Serums (»Anaphylaktine« s. später) diese Anaphylaxie erzeugt würde. Unabhängig von diesen Autoren war es aber R. Otto gelungen, gesunde Meerschweinchen passiv durch die Vorbehandlung mit dem Serum überempfindlicher Tiere anaphylaktisch zu machen. Injizierte er nämlich Meerschweinchen einige Kubikzentimeter Blutserum von überempfindlichen Tieren, so zeigte sich, daß die Injektion von normalem Pferdeserum zwar sofort und wenige Stunden nachher ohne deutliche Krankheitserscheinungen ertragen wurde, daß die passiv vorbehandelten Tiere aber in ganz charakteristischer Weise erkrankten, sobald man zwischen Vor- und Nachbehandlung 24 Stunden verstreichen ließ. Diese wichtige Tatsache, daß es gelingt, passiv die Anaphylaxie zu übertragen*), ist in neuerer Zeit von U. Friedemann und von Lewis vollinhaltlich bestätigt worden.

Nach R. Otto soll diese Überempfindlichkeitsübertragung durch bestimmte im Blut der überempfindlichen Tiere vorhandene »anaphylaktische Reaktionskörper« erfolgen. Die Natur dieser Körper ist bisher noch dunkel, ja es muß zweifelhaft erscheinen, ob sie in dem gebräuchlichen Sinne überhaupt als Antikörper bezeichnet werden dürfen. Soviel sich bisher gezeigt hat, wirken sie in bestimmter Weise auf den Organismus ein und ist es daher zur Erzielung einer vollen Reaktion notwendig, mit der nachfolgenden Pferdeseruminjektion mindestens 24 Stunden zu warten. Mit den bisher bekannten Eiweißantikörper (Präzipitinen usw.) ließen sich diese neuen Körpern nicht indentifizieren und bisher weder in vitro noch in vivo auf eine andere Weise nachweisen. Die einstündige Erhitzung auf 55°—60° konnte ohne sichtliche Abschwächung vorgenommen werden. Der Zusatz von Komplement

*) Das Gleiche gelang Richet in einem Falle beim Mytilo-Congestin.

bewirkt keinerlei Abschwächung oder Verstärkung. Auch das normale Pferdeserum wird in seiner anaphylaktisierenden und toxischen Wirkung in keiner Weise durch sie gestört*).

Die Injektion des anaphylaktischen Serums an und für sich war für normale Meerschweinchen nicht mit sichtbaren Schädlichkeiten verbunden.

Während Gay und Southard, wie gesagt, annahmen, daß bei der Übertragung der Anaphylaxis durch das Blutserum überempfindlicher Tiere auf normale Tiere letztere aktiv durch die »Anaphylaktine« anaphylaktisiert worden und R. Otto diese Funktion den »anaphylaktisierenden Reaktionskörpern« zuschreibt, hat Lewis[47] noch die dritte Möglichkeit hervorgehoben, daß nämlich beide Formen nebeneinander vorkommen.

Lewis[47] fand ferner, daß mit der Vaccination durch große Serumdosen das Blutserum der überempfindlichen Tiere — zugleich mit dem Eintritt der Antianaphylaxis — die Eigenschaft passiv anaphylaktisierend zu wirken verlor.

Diese Beobachtung könnte auf den ersten Blick leicht als im Widerspruch mit der oben geäußerten Angabe stehend aussehen, daß auch das Blut refraktärer Tiere für andere anaphylaktisierend wirke. Sie wird aber zwanglos wieder auf die einfachste Weise erklärt, wenn wir solche mit großen Dosen antianaphylaktisch gemachten Tiere nur als Tiere, die einmal mit großen Dosen behandelt sind, ansehen, und dabei der von R. Otto vertretenen Anschauung beitreten, daß bei allen mit Serum einmal vorbehandelten Tieren folgende drei Perioden zu unterscheiden sind:

1. eine solche, in der das Blut frei ist von anaphylaktisierenden Körpern und auch die Tiere selbst nicht überempfindlich sind;
2. eine solche Periode, in der zwar das Blut anaphylaktisierend wirkende Körper enthält, aber die Tiere selbst noch unempfindlich sind (solange noch bestimmte Antigenreste den Eintritt der Anaphylaxie verhindern), und
3. die Periode, in der das Blut anaphylaktisierende Körper enthält und nunmehr auch die Tiere selbst überempfindlich geworden sind.

Wie leicht ersichtlich, befinden sich unmittelbar nach der Vaccination die Tiere wieder im Stadium 1. Erst sobald sie in das Stadium 2 eintreten, würde ihr Serum wieder anaphylaktisierend für andere Tiere werden. Oft schien es mir bei meinen Versuchen, wie ich hier einschalten möchte, daß gerade das Serum in Reaktion befindlicher anaphylaktischer Tiere — geeignet entnommen — besonders befähigt ist, die Anaphylaxie passiv zu übertragen. Im übrigen scheint der Gehalt des Serums überempfindlicher Tiere an anaphylaktisch wirkenden Körpern außerordentlich verschieden zu sein.

Eins der interessantesten Phänomene, die bei den Überempfindlichkeitsstudien neu gesammelt wurden, ist die Tatsache, daß die Anaphylaxie auf die Jungen überempfindlicher Tiere übertragen wird, wie dies zuerst Rosenau und Anderson und später Gay und Southard, R. Otto und Lewis bestätigt haben. Nach den Untersuchungen von Anderson und Rosenau und Anderson wird dabei die

---

*) Friedberger und Moreschi[62] haben später bestimmte, die Hämolyse beschleunigende Immunsubstanzen aufgefunden und auf die Ähnlichkeit des von ihnen beobachteten Phänomens mit dem der Anaphylaxie hingewiesen.

Überempfindlichkeit allein von der Mutter auf das Junge übertragen, während die Überempfindlichkeit des Vaters ohne Einfluß ist. Dieselben Autoren zeigten ferner, bei Nachahmung des klassischen EHRLICHschen Ammenversuches, daß durch die Milch eine Vererbung nicht vermittelt wird.

Eine endgültige Lösung der Frage, in welcher Weise die Überempfindlichkeit von der Mutter auf das Junge übertragen wird, ist zurzeit noch nicht gegeben. Die bisherigen Versuchsergebnisse erbrachten keine Beweise für die Annahme einer Übertragung der Überempfindlichkeit durch spezifische Antikörper. Gleichwohl erscheint es mir nicht notwendig, anzunehmen, daß es sich bei der erblichen Übertragung der Anaphylaxie um eine Vererbung »umgestimmter« Zellen handelt, wie dies CITRON [57] bei der Tuberkulose z. B. tut.

Zwischen den Jungen desselben Wurfs können nun, wie LEWIS beobachtet hat, in der Überempfindlichkeit außerordentliche Unterschiede bestehen. Auch in der Dauer der Überempfindlichkeit scheinen große individuelle Schwankungen vorzukommen. Dieselbe verschwindet nach der Untersuchung LEWIS' häufig sehr schnell. Andererseits konnte R. OTTO bei den Jungen überempfindlicher Tiere noch am 44. Lebenstage Krankheitserscheinungen und bis zum 20. Lebenstage Todesfälle bei der Seruminjektion beobachten.

Schließlich ist noch die wichtige Beobachtung von GAY und SOUTHARD und ROSENAU und ANDERSON nachzutragen, daß auch die Jungen mit großen Dosen Serum vorbehandelter, aber zurzeit refraktärer Mütter überempfindlich sind, eine Tatsache, welche mit der von GAY und SOUTHARD, sowie R. OTTO berichteten, oben angeführten Beobachtung im Einklang stehen würde, daß das Serum überempfindlicher und unempfindlicher Tiere in gleicher Weise anaphylaktisierend für normale Tiere wirkt.

Theorien der Überempfindlichkeit.

Daß die früheren Immunitätstheorien eine Erklärung für die Überempfindlichkeitserscheinung nicht geben, ist von verschiedenen Seiten und besonders von v. PIRQUET [14, 5] erörtert worden. Ich will daher auf diese hier nicht näher eingehen.

Nach der Seitenkettentheorie würde sich die (aktive) Überempfindlichkeit sehr einfach erklären lassen; man könnte sie nach dem Vorgange von KRETZ leicht auf das Vorhandensein sessiler Rezeptoren zurückführen. Allerdings ließen sich bei speziell nach dieser Richtung hin von R. OTTO angestellten Versuchen keine für die Annahme sessiler Rezeptoren in den Organen anaphylaktischer Tiere sprechenden Tatsachen auffinden. Alle in Analogie des bekannten WASSERMANN-TAKAKIschen Versuchs angestellten Experimente verliefen negativ. Auch anderen Autoren (s. oben) ist es nicht gelungen, in ähnlicher Weise eine Neutralisierung der im Pferdeserum wirksamen Körper zu erreichen. Eine Erklärung der passiven Anaphylaxie nach der EHRLICHschen Theorie ist meines Wissens bisher noch nicht diskutiert worden.

Speziell für die Erklärung der Überempfindlichkeitserscheinungen sind dann eine Reihe neuer Theorien aufgestellt worden, von denen zunächst die »Allergietheorie« von v. PIRQUET [5] genannt sei.

v. PIRQUET ging bei der Aufstellung dieser Theorie von der Beobachtung aus, daß die Überempfindlichkeitserscheinungen bei der Serumkrankheit ebenso wie die Inkubinationszeit und die Antikörper-

bildung einen ganz bestimmten Zeitverlauf nehmen[52, 5]. Bezüglich des Auftretens der Symptome bei der Serumkrankheit konnte er, wie dies bereits oben ausführlich auseinandergesetzt ist, feststellen, daß dieselben nach verschieden langer Zeit auftraten, je nachdem es sich um einen Erst- oder um einen Wiederholt-Injizierten handelte. Im letzteren Falle traten sie sofort oder schon am 6.—7. Tage auf, während sonst ihr Auftreten erst am 8.—12. Tage beobachtet wurde. Er zog hieraus den Schluß, daß das krankmachende Agens erst dann im Organismus Symptome hervorruft, wenn dieser in seiner Reaktionsfähigkeit verändert, d. h. allergisch geworden ist. Diese Veränderung ist nicht eine Immunität im strengen Sinne des Wortes, sondern die Allergie kann in gewissen Fällen eine Überempfindlichkeit, in anderen eine Unempfindlichkeit bedeuten.

Die Allergietheorie wurde von v. Priquet[49] später durch seine Studien über den Verlauf der Revaccination erweitert; dabei ist in gewisser Beziehung eine Annäherung an die von A. Wolf-Eisner vertretenen Anschauungen, welcher die Überempfindlichkeit auf die Wirkung der Endotoxine bzw. auf bestimmte lytische Immunkörper zurückführt, unverkennbar. Indessen hat v. Pirquet selbst hervorgehoben, daß auch die Endotoxintheorie allein eine allseitig genügende Erklärung für die Überempfindlichkeitsphänomene nicht gibt.

Der Ansicht von v. Pirquets, daß es sich bei der Serumkrankheit um eine Reaktion zwischen Antikörpern und Antigen handele, sind später andere Autoren ganz oder in modifizierter Weise beigetreten (Rosenau und Anderson, Currie, Nicolle usw.); eine ausführliche Wiedergabe der verschiedenen Ansichten dürfte wohl zu weit führen. Der von Nicolle, sowie speziell von R. Otto und dann von U. Friedemann und P. Lewis erbrachte Nachweis, daß es in der Tat gelingt, Meerschweinchen passiv durch das Blutserum überempfindlicher Tiere anaphylaktisch zu machen, wird als ein gewichtiges Argument für die Anschauung anzusehen sein, daß wirklich bei dieser Erscheinung Antikörper im Spiele sind. Allerdings ist uns bisher über den Bau dieser Antikörper so gut wie nichts bekannt, und man muß aus diesem Grunde mit der Bezeichnung Antikörper vorsichtig sein (s. oben).

Einzelne Autoren verhalten sich gegenüber der Antikörpertheorie ablehnend; so nehmen Gay und Southard an, daß bei der letztgenannten Übertragung durch das Blut Antikörper keine Rolle spielen, sie stellen sich vielmehr die Entstehung der Überempfindlichkeit etwa in folgender Weise vor:

Wird einem Tiere parenteral artfremdes Serum eingeführt, so wird ein Teil desselben assimiliert und entfernt, während ein anderer Teil nicht neutralisiert werden kann und in dem Tierkörper zurückbleibt. Diese zurückbleibende, nicht neutralisierbare Substanz, welche sie mit dem Namen »Anaphylaktin« belegen, soll nach ihrer Ansicht die Ursache für die Anaphylaxis dadurch werden, daß sie die Körperzellen andauernd reizt, wodurch ihre Avidität für das Pferdeserum in hohem Grade gesteigert wird. Erhalten nun solche Tiere nach einer bestimmten Zeit von neuem Serum injiziert, so übernehmen sich die Körperzellen infolge ihrer gesteigerten Assimilierungsfunktion in der Weise, daß schwere lokale und allgemeine Erscheinungen eintreten. Da nachgewiesenermaßen äußerst geringe Mengen von Serum zur Erzeugung der Anaphylaxie genügen, so soll auch bei der Übertragung von Blutserum überempfindlicher Tiere auf normale die Überempfindlichkeit

dadurch erzeugt werden, daß gewisse Mengen restierenden Anaphylaktins übertragen werden, die nunmehr die frischen Tiere (aktiv) überempfindlich machen. Der von denselben Autoren erhobene Befund, daß das Blut dieser nunmehr überempfindlich gewordenen Tiere seinerseits nicht weiter anaphylaktisierend wirkt, wird von ihnen so erklärt, daß die Verdünnung des wirksamen Stoffes durch die erste Passage zu groß geworden sei. Ähnliche Vorstellungen, daß aus dem Antigen bestimmte direkt oder indirekt anaphylaktisch wirksame bzw. toxisch wirkende Komponenten abgespalten werden, finden sich auch bei anderen Autoren.

Nach VAUGHAN und WHEELER werden durch die Injektion von Eiereiweiß (oder der ungiftigen Portionen derselben) bestimmte Körperzellen des vorbehandelten Tieres in der Weise beeinflußt, daß sie ein neues Ferment bilden, welches in Form eines Zymogens zunächst so lange in der Körperzelle verbleibt, bis es durch eine zweite Injektion in Aktivität gesetzt wird. Hierbei wird es in Freiheit gesetzt, und es spaltet jetzt das Eiereiweiß in der Weise, daß eine giftige und eine ungiftige Portion entsteht. Diese Spaltung geschehe in beschleunigster Weise bei der Reinjektion, wodurch die Krankheitssymptome verursacht würden.

Diese Theorien können vielleicht in gewissem Sinne auf die Anschauungen RICHETS zurückgeführt werden. Letzterer hatte bekanntlich gefunden, daß man aus dem überempfindlich machenden Aktiniengift zwei verschiedene Körper gewinnen könne, erstens das kristallinische Thalassin, welches weniger toxisch wirkt, und das Albumin »Congestin«, welches die charakteristischen Störungen im Darmkanal der vergifteten Tiere hervorruft. Letztere Substanz allein injiziert, soll bei den Tieren anaphylaktisch wirken, erstere immunisierend. RICHET beobachtete ferner, daß der Überempfindlichkeit später (nach einigen Wochen) eine Immunität folgte, und hält daher die Anaphylaxie für die erste Phase der Immunität. Bezüglich des Mechanismus der Überempfindlichkeit erklärt er, daß dieselbe auf einer im vorbehandelten Organismus entstehenden Substanz beruhe, die selbst nicht toxisch ist, aber die das Antigen toxisch macht. Dieses »Toxogenin« sei weder Toxin noch Antitoxin, sondern eine sensibilisierende Substanz, die am 5. und 6. Tage auftrete und in 5—6 Wochen verschwinde.

Nach BESREDKA gibt es im Serum eine thermostabile Substanz (Sensibilinogen), welche die Entstehung der die Anaphylaxie verursachenden Sensibilisine veranlassen soll und eine thermolabile (Antisensibilisin), die als Antikörper wirkt. Durch das Zusammentreffen beider wird die Überempfindlichkeits-Reaktion ausgelöst.

Die Anschauung, daß es sich bei der Serumkrankheit um die Bildung von Fermenten handelt, teilt auch HEILNER[48]. Auf Grund seiner Versuche nimmt er an, daß der Körper imstande sei, nach Einbringung artfremden Serums in die Blutbahn mit der Bildung eines gewöhnlich nicht vorhandenen, nur auf den Abbau des eingebrachten Eiweiß-Individuums abgestellten Fermentes zu antworten. Eine ähnliche Ansicht vertritt SALUS[50]. Der Hauptvorgang bei der Serumkrankheit ist nach seiner Meinung ein anormaler Verdauungsvorgang, welchen der Organismus mit Hilfe fermentartiger Körper zu vollführen vermag. Das Freiwerden von Gift ist eine nur bei einzelnen Serumarten, und auch da mit individuellen Unterschieden auftretende Begleiterscheinung, die an sich mit den Antikörpern nichts zu tun habe.

Auf eine Besprechung der neuesten Hypothese NICOLLES[69], welche erst nach Abschluß dieses Aufsatzes zu meiner Kenntnis gelangte, konnte leider nicht mehr eingegangen werden.

Literatur.

1 PORTIER und RICHET, Compt. rend Soc. biolog. 1902.
2 RICHET, M. CHARLES, Annales de l'Institut Pasteur, 1907.
3 WOLF-EISNER, A., Berl. klin. Woch., 1907.
4 v. BEHRING, Deutsche med. Wochenschrift, 1893.
5 v. PIRQUET, Münchener med. Wochenschrift, 1906.
6 KNORR, Habilitationsschrift, Marburg 1895.
7 v. BEHRING und KITASHIMA, Berl. klin. Wochenschrift, 1901.
8 BRIEGER, Zeitschr. f. Hyg., 1895.
9 WASSERMANN, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Band IV.
10 MORGENROTH, Ehrlichs gesammelte Abhandlungen zur Immunitätsforschung, 1904.
11 KOCH, R., Deutsche med. Woch., 1893.
12 LEWIS, PAUL A., Journal of experim. Medicine, 1908.
13 HERICOURT und RICHET, Compt. rend. Soc. biol., 1898.
14 v. PIRQUET und SCHICK, Die Serumkrankheit, 1905.
15 OTTO, R., v. Leuthold-Gedenkschrift, 1906.
16 ROSENAU und ANDERSON, Bull. No. 29, Hyg. Lab., Washington 1906.
17 v. PIRQUET und SCHICK, Wiener klin. Wochenschrift, 1903.
18 ARTHUS, Compt. rend. Soc. biolog. 1903.
19 v. PIRQUET, Wiener klin. Wochenschrift, 1902.
20 v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1903.
21 REMLINGER, M. P., Compt. rend. Soc. biolog., 1907.
22 ANDERSON, JOHN F., Bull. No. 30, Hyg. Lab., Washington 1906.
23 BESREDKA und STEINHARDT, Annales de l'Inst. Pasteur, 1907.
24 BESREDKA, A., Compt. rend. Soc. biolog., 1907.
25 BESREDKA, A., Annales de l'Inst. Pasteur. 1907.
26 NICOLLE, M., Annales de l'Inst. Pasteur, 1907.
27 NICOLLE, M., Annales de l'Inst. Pasteur, 1906.
28 GAY und SOUTHARD, Journal of Med. Research 1907.
29 ROSENAU und ANDERSON, Bull. No. 36, Hyg. Lab., Washington 1907.
30 OTTO, R., Münch. med. Wochenschrift, 1907.
31 FRIEDEMANN, U., Münch. med. Wochenschrift, 1907.
32 WOLF, A., Berliner klin. Wochenschrift, 1904.
33 WOLF, A., Centralbl. f. Bact., 1904.
34 CURRIE, J. R., Journal of Hyg., 1907.
35 DEHNE und HAMBURGER. Wiener klin. Wochenschrift, 1904.
36 KRAUS, Handbuch von Kolle-Wassermann, Band IV.
37 SAELI, s. Ref. Biolog. Zentralblatt, 1905.
38 HAMBURGER und MORO, Wiener klin. Wochenschrift, 1903.
39 HAMBURGER, F., Arteigenheit und Assimilation, Wien 1903.
40 KRAUS und LEVADITI, Compt. rend. Acad. d. sc. 1903.
41 FRIEDEMANN und ISAAC, Zeitschrift f. exp. Path. und Therap., 1905.
42 COHN, Berlin. klin. Woch., 1908.
43 LEMAIRE, Dissertation (»Thèse«) Paris 1906.
44 ROSENHAUPT, Münch. med. Wochenschrift, 1906.
45 HARTUNG, Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1896.
46 JOHANNESSEN, Deutsche med. Woch., 1895.
47 LEWIS, PAUL, Proceedings of the S. f. exp. B. a. M., V. 1.
48 HEILNER, Zeitschrift für Biologie, Bd. I.
49 v. PIRQUET, Klin. Stud. über Vaccination und vacc. Allergie, 1907.
50 SALUS, Medizin. Klinik, 1907.
51 KINYOUN, Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. XL.
52 VAUGHAN und WHEELER, Ref. Bull. de l'Inst. Pasteur, 1907.
53 COURMONT, Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. XIII.
54 PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Kr., Bd. 51.
55 BAIL, Wien. klin. W., 1904 u. 1905.
56 OTTO, R., Die staatliche Prüfung der Heilsera, Jena 1906.
57 CITRON, Berl. klin. W., 1907.
58 PREISICH und HEIM, Zentralbl. f. Bakt. Orig., Bd. XXXI.

59 Rosenau und Anderson, Journ. of. infect. Diseases V, 1.
60 Netter, Compt. rend. soc. biolog., 1906.
61 Clintock Mc. und King, cit. nach Rosenau und Anderson[29].
62 Friedberger und Moreschi, Centralbl. f. Bakt., Bd. XLV.
63 Dönitz, Klin. Jahrb., 1898.
64 Zucker, Wien. klin. Wochenschr., 1905.
65 Park und Throne, Bull. de l'Inst. Past., 1907 (Ref.).
66 Goodall, ibidem.
67 Bourlier, Dissert., Paris 1906.
68 Doerr, Wien. klin. Wochenschr., 1908.
69 Nicolle, Annal. de l'Inst. Past., 1908.
70 Wolf-Eisner, Deutsch. med. Wochenschr., 1907.

II.

Die tierischen Gifte und ihre antitoxische Serumtherapie.

Von

Professor A. Calmette, Lille.

Mit einer Figur im Text.

Die tierischen Gifte sind Drüsengifte, die von zahlreichen Tierarten abgesondert werden und ihnen im allgemeinen als Angriffswaffe oder als Verteidigungsmittel, bisweilen aber auch als Verdauungsferment dienen. —

Physiologisch am besten bekannt sind die Schlangengifte, und unter ihnen gilt als das giftigste Produkt dasjenige der Naja tripudians oder Cobra di Capello, einer Schlangenart, die in Südasien und in Niederländisch-Indien sehr verbreitet ist.

Die Zoologen teilen die Giftschlangen in zwei Hauptgruppen ein: die Colubriden und die Viperiden, die sich voneinander durch gewisse anatomische Eigentümlichkeiten, hauptsächlich aber durch den Bau der Giftzähne unterscheiden. Die Najas oder Cobras, von welchen zahlreiche Species bekannt sind, gehören zu der Familie der Colubriden. Die europäischen Vipern (Vipera berus, V. aspis, V. latastii, V. ammodytes) sind Viperiden, ebenso die Mehrzahl der amerikanischen Giftschlangen, wie Crotalus, Lachesis, Ancistrodon[1].

Die Giftdrüsen der Schlangen entsprechen den Parotiden der höhern Tiere. Ihr Ausführungsgang läuft dem äußern Rande des Oberkiefers entlang und mündet beiderseits an der Basis eines Giftzahnes oder Hakens. Diese sehr spitzen und von hinten nach vorn gekrümmten Giftzähne sind bei einigen Schlangenarten (Viperiden) von einem Kanal durchbohrt, der von der Basis des Zahnes bis in die Nähe seiner Spitze sich erstreckt; andere Arten zeigen an Stelle einer solchen Röhre eine tiefe Furche, die zur Fortleitung des Giftes dient (Colubriden). Man kann das Schlangengift dadurch gewinnen, daß man entweder dem lebenden Tier ein Uhrglas zwischen die Kiefer bringt und seine beiden Giftdrüsen mit den Fingern ausdrückt oder auch in der Weise, daß am frisch getöteten Tier die Giftdrüsen bloßlegt und ihr Sekret ausgepreßt wird.

Das frische Schlangengift stellt eine gelbe, opaleszierende, sirupartige Flüssigkeit dar.

Im Vacuum rasch getrocknet, erstarrt das Sekret zu durchscheinenden, krustigen Blättchen, welche wie getrocknetes Hühnereiweiß aussehen. In diesem Zustande kann die Substanz, wenn sie vor Zutritt von Luft und Licht geschützt ist, ihre giftigen Eigenschaften unbegrenzt lange behalten.

Bei der Untersuchung wird das trockne Gift in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Man bereitet sich alsdann Lösungen von einem bekannten Titre, z. B. 1% oder 1‰, deren Giftigkeit für die verschiedenen Tierarten leicht festzustellen ist.

Die chemische Zusammensetzung der Schlangengifte ist noch sehr wenig bekannt. Man weiß nur, daß es in absolutem Alkohol fällbare, jedoch in 50 proz. Alkohol lösliche Proteinsubstanzen sind, die auch von der Mehrzahl derjenigen Reagentien gefällt werden, welche die albuminoiden Körper ausfällen. Gegen die Hitze sind diese Gifte, je nach ihrer Herkunft, verschieden resistent; das Gift der Colubriden erweist sich als das wärmebeständigere, das Gift der Viperiden hingegen besitzt die geringste Resistenz.

Viele chemische Körper üben eine zerstörende Wirkung auf die Schlangengifte aus, so besonders das Chlor und die alkalischen Hypochloride, das Goldchlorür, das übermangansaure Kali, die Chlorsäure, das Brom, das Jodtrichlorür (Calmette[2]).

Die Lösungen der Schlangengifte verlieren allmählich ihre Wirksamkeit unter dem Einflusse des Lichtes; rascher tritt diese Veränderung ein durch Radiumemanation (Phisalix) und durch diejenigen Farbstoffe, welche, wie das Eosin und das Erythrosin (H. Noguchi[3]) photodynamische Wirkungen ausüben.

Die durch Eindringen des Schlangengiftes in den Organismus der Warmblüter hervorgerufenen Wirkungen unterscheiden sich voneinander je nach der Species der Schlange, von welcher die Bißwunde herrührt, nach der Menge des eingedrungenen Giftes, nach dem Sitz der Bißwunde und nach der Art des gebissenen Tieres.

Die Wirkung der Schlangengifte äußert sich in zweifacher Weise, als eine rein örtliche, die nur die Stelle des Bisses und seine Umgebung betrifft, und als eine allgemeine, welche Veränderungen im Gebiete des Zirkulations- und des Nervensystems bedingt.

Im allgemeinen kann festgestellt werden, daß die Gifte der Colubriden hauptsächlich die nervösen Zentren beeinflußen, sie wirken also im wesentlichen neurotoxisch; hingegen wirken die Gifte der Viperiden hauptsächlich auf das Blut und auf das der Bisstelle benachbarte Gewebe und führen zu Hämorrhagien und zu Erscheinungen örtlicher Nekrose.

Im folgenden werde ich mich hauptsächlich mit dem Gift der Cobra beschäftigen, das in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher wichtiger Untersuchungen gewesen ist*).

---

*) Einzelheiten finden sich in der Arbeit: Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse par le Dr. A. Calmette, Maison, editeur, Paris 1907.

I.

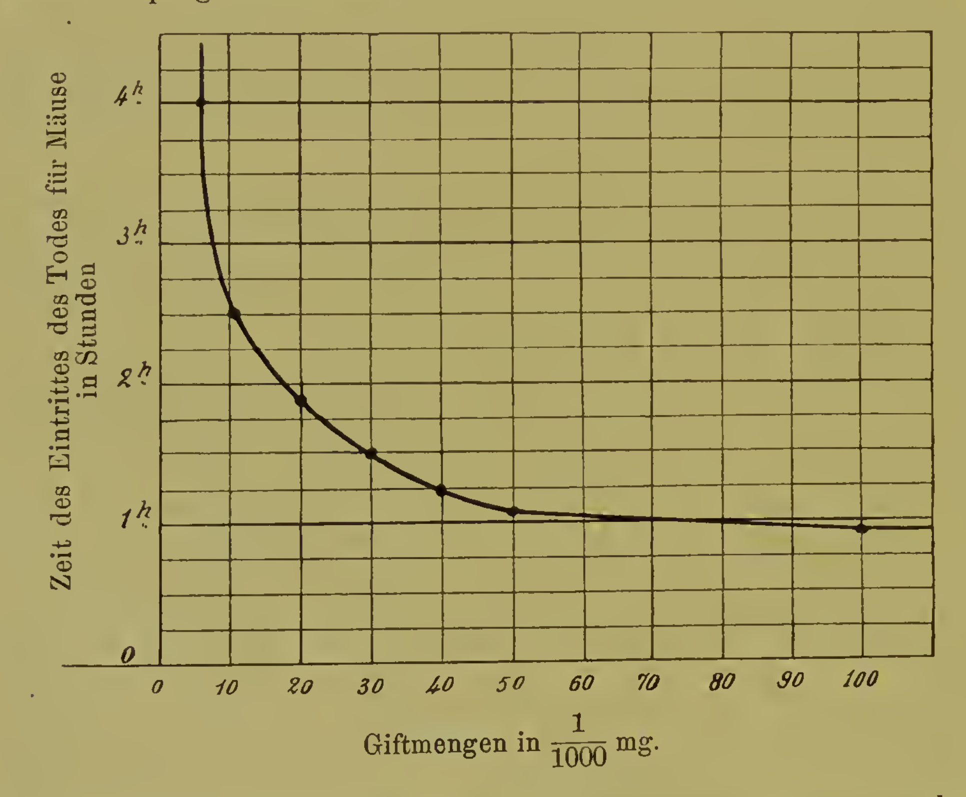
Die physiologische Wirkung der Schlangengifte.

Geht man bei den Versuchen von einer im trocknen Zustande erhaltenen und gewogenen Menge Schlangengiftes aus, so ist es leicht, die tödliche Dosis für jede Tierart zu finden. Die tödlichen Minimaldosen des Cobragiftes sind im Mittel folgende:

Für den Hund	0,0008 mg p. Kg
» das Kaninchen	0,0005 » »
» das Meerschweinchen. . .	0,0004 » »
» die Ratte	0,0001 » p. 150 g
» die Maus.	0,00005 » p. 25 g
» den Frosch	0,0003 » p. 30 g

Ein Meerschweinchen von 500 g wird im allgemeinen durch 0,0001 mg Gift in 1—2 Stunden getötet. Eine Maus von 20—25 g erliegt einer Dosis von 0,000005 mg in 4 Stunden. Die intravenöse Injektion von 0,002 mg Gift tötet ein Kaninchen von 2 kg in 20 Minuten.

Die Empfindlichkeit des Hundes, des Kaninchens, des Meerschweinchens, der Ratte, der Maus und des Frosches gegenüber einem und demselben Schlangengifte steht also in keinem proportionalen Verhältnis zum Körpergwicht dieser Tiere.



Bei gleichem Körpergewicht sind die genannten Tierarten mehr oder weniger resistent gegen das Gift. Benutzt man bei diesen Versuchen größere Tiere, wie z. B. Affen, Schweine, Esel, Pferde, so zeigt sich, daß der Affe leichter vergiftet wird als der Hund, daß der Esel äußerst empfänglich ist (0,01 mg genügen, um den Tod herbeizuführen), während das Pferd eine geringere Empfänglichkeit besitzt und das Schwein am resistentesten sich erweist.

Th. Madsen und Noguchi[4] haben gezeigt, daß, wenn man die Beziehungen festzustellen sucht, die zwischen der Größe der Dosis und der Wirkung des Giftes stattfinden, sich ergibt, daß die Frist vom Augenblicke der Einverleibung des Giftes bis zum Eintritte des Todes sich durch Steigerung der Giftdosis nur bis zu einem gewissen Punkte verkürzen läßt. Bei Einverleibung von 0,0005 mg Cobragift beträgt diese Frist für das Meerschweinchen 3 Stunden und 75 Sekunden; über diesen Betrag hinaus bewirkt eine Steigerung der Dosis nur eine verhältnismäßig geringe Beschleunigung des Eintrittes des Todes. Es herrscht also keine strenge Proportionalität zwischen der einverleibten Giftmenge und der Zeit, welche bis zum Tode verstreicht.

Als Beispiel möge vorstehende Kurve dienen, welche die zeitlichen Schwankungen des Eintrittes des Todes bei der Maus bei Darreichung verschieden großer Giftmengen darstellt. Die verzeichneten Ergebnisse sind Mittel aus vier Bestimmungen (Calmette und Massol[5]).

Bei den Säugetieren äußert sich die Vergiftung mit dem Gifte der Cobra und der übrigen Colubriden zunächst in einem Zustande von Abgeschlagenheit und Somnolenz. Dann stellt sich Übelkeit ein, Erbrechen und schließlich Asphyxie, welche durch Lähmung der Vaguskerne bedingt ist. Das Herz fährt fort noch einige Zeit zu schlagen, nachdem die Atmung aufgehört hat, und steht dann in Diastole still.

Während der letzten Augenblicke des Lebens bleiben die Pupillenreflexe bestehen; das Tier scheint Schmerzempfindlichkeit und Hörfähigkeit vollkommen bewahrt zu haben. Die elektrische Erregbarkeit der Gesichtsmuskeln ist erhalten, dagegen verschwindet diejenige des Rumpfes und der Extremitäten beinahe gänzlich.

Bei der Autopsie findet man etwas hämorrhagisches Ödem an der Impfstelle, Hyperämie aller Eingeweide, hauptsächlich der Leber und der Milz. Die serösen Häute, besonders die Hirnhäue, das Endokard, das Brustfell und das Bauchfell zeigen Ekchymosen; die Lungen sind von kleinen Infarkten durchsetzt, die um so zahlreicher sind, je langsamer die Vergiftung verlaufen ist. Das Blut bleibt flüssig und lackfarben.

Bei den Giften der Viperiden sind die hämorrhagischen Erscheinungen schärfer ausgeprägt. Das Blut gerinnt zunächst im gesamten Gefäßsystem, um nach 6—7 Stunden wieder flüssig zu werden; es erscheint dann lackfarben, wie bei der Vergiftung durch Cobragift.

Die Vögel, die Batrachier, die Fische und viele Wirbellose, wie die Blutegel, die Krebse, die gastropoden Mollusken werden durch das Schlangengift getötet. Die Natter und die nichtgiftigen Schlangen vertragen im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht ziemlich hohe Dosen Schlangengift, besitzen jedoch keine wirkliche Imunität. Nur die giftigen Schlangen sind selbst für enorme Mengen ihres eignen Giftes unempfänglich, können aber durch das Gift einer anderen Species vergiftet werden.

Wirkung des Schlangengiftes auf das Blut.

Neben dem Neurotoxin, welches das echte Toxin des Schlangengiftes darstellt, enthält dieses noch andere Substanzen, von welchen einige auf die Plasmase bzw. das Fibrinferment oder auf das Fibrin, andere die auf die roten Blutkörperchen und solche, die auf die Leukocyten bzw. auf die Gefäßendothelien wirken.

Die Gifte der Viperiden haben alle eine mehr oder weniger ausgesprochene koagulierende Wirkung; bei einer Erwärmung auf 75° büßen sie die Fähigkeit ein (NOC[6], G. LAMB.[7])

Die Gifte der Colubriden dagegen besitzen antikoagulierende Eigenschaften; ebenso verhält es sich mit einigen Giften der Crotaliden Nordamerikas (Ancistrodon.) Diese anticoagulirende Wirkung, die sich gegenüber mit Citraten, Choloriden oder Oxalaten behandelten Plasmen sowohl in vivo wie in vitro geltend macht, erstreckt sich zunächst auf das Fibrinferment, um schließlich durch Proteolyse auf das Fibrin überzugreifen.

Erwärmung auf 70° vernichtet die antikoagulierende Fähigkeit, ohne jedoch dabei die Giftigkeit des Substrates zu verändern

Das Studium der hämolytischen Eigenschaften der Schlangengifte bietet großes Interesse. Es sind darüber in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten erschienen (W. STEFFENS[8], FLEXNER und NOGUCHI[10], CALMETTE[11], PHISALIX[12], PRESTON KYES und HANS SACHS[13], NOC[14]).

Alle Schlangengifte wirken hämolytisch, jedoch sind die Dosen, bei welchen diese Wirkung zu Tage tritt, bei den verschiedenen Arten verschieden. In dieser Beziehung lassen sich ganz genaue vergleichende Werte feststellen, wie es NOC gezeigt hat, der bei seinen Versuchen rote Blutkörperchen benutzte, die wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und zentrifugiert wurden.

Es empfiehlt sich, bei solchen Versuchen Blutkörperchen vom Pferd zu verwenden; die Blutkörperchen des Rindes, der Ziege, des Hammels und des Kaninchens sind weniger empfindlich, während diejenigen des Menschen, des Meerschweinchens und der Ratte der Hämolyse durch Schlangengift sich zugänglicher erweisen.

Bringt man gut gewaschene rote Blutkörperchen mit Schlangengift zusammen, so tritt keine Hämolyse ein; dieselbe findet erst statt, wenn dem Gemische eine kleine Menge, am besten durch Erwärmung inaktivierten normalen Pferdeserums beigefügt wird (CALMETTE) oder 0,5 ccm einer Lösung von 1 Teil Lecithin in 10000 Teilen physiologischer Kochsalzlösung (P. KYES).

Das Schlangengift ist also nur dann im stande, rote Blutkörperchen aufzulösen, wenn es vermittels inaktivierten normalen Blutserums oder durch Zusatz von Lecithin aktiviert worden ist. Die Herstellung der Lecithinlösung geschieht in der Weise, daß man 1 g Lecithin in 100 g reinem Methylalkohol löst. Von dieser Lösung wird dann mittels physiologischer Kochsalzlösung in üblicher Weise eine Verdünnung von 1 : 10000 bereitet und dieselbe bei dem Versuch benutzt.

Wie wirkt nun hier das Serum oder das Lecithin? P. KYES hat gezeigt, daß sowohl bei Verwendung der einen wie der anderen Substanz der Mechanismus des hämolytischen Prozesses der gleiche bleibt. Immer ist es das Lecithin, das den Effekt auslöst und dem auch das normale Serum, in welchem es frei enthalten ist, einzig seine Wirkung verdankt. Dieser Vorgang findet in der Weise statt, daß sich das Lecithin mit dem Schlangengift zu einem hämolysierenden Lecithid verbindet, ein Produkt, das hitzebeständiger ist als seine beiden Komponenten; erträgt es doch ohne Schaden eine mehrstündige Erwärmung auf 100°.

Schon früher wußte man, daß sich das Lecithin mit den verschiedenen Eiweißsnbstanzen und Zuckerarten zu Lecithiden verbinden kann, und man begreift daher, daß es eine solche Verbindung auch mit

den Proteinsubstanzen des Schlangengiftes eingeht. Es handelt sich dabei um eine wirkliche chemische Verbindung. Das Lecithin in Substanz oder das Lecithin, welches sich normalerweise in den aktivierenden Sera der Schlangengifte findet, scheint bei der Bindung die Rolle des Komplements zu spielen, während das Gift in diesem Falle den Amboceptor darstellen würde.

Man darf sich jedoch diesen Vorgang nicht streng im Rahmen eines solchen Schemas vorstellen, denn das inaktivierte Serum und das Lecithin lassen sich keineswegs mit dem Komplement idendifizieren, da der wesentliche Charakter des letzteren darin besteht, daß es thermolabil ist und bei 58°, ja sogar lediglich bei Zutritt von Luft und Licht während einiger Tage seine Wirksamkeit vollständig verliert. Man muß daher mit P. Kyes und Hans Sachs annehmen, daß in den roten Blutkörperchen selbst Stoffe vorhanden sind, welche die Rolle von Komplementen zu übernehmen vermögen (Endokomplemente), und daß sich das Schlangengift mit diesen Substanzen verbindet, wenn es durch die Gegenwart von Lecithin oder erhitztem Serum aktiviert worden ist. Das Serum wirkt dabei nur dank dem Umstande, daß es freies Lecithin enthält.

Alle Substanzen, welche Lecithin enthalten, wie die Galle, die erhitzte Milch, das Cephalin, vermögen die gleiche aktivirende Wirkung auszuüben, besitzen aber für sich keinerlei hämolytische Eigenschaften.

Dagegen scheint das Cholesterin antagonistische Wirkungen sowohl dem Lecithin wie dem normalen Serum gegenüber zu besitzen; es verhindert die Hämolyse in einem Gemisch von gewaschenen roten Blutkörperchen und Schlangengift, ohne jedoch im stande zu sein, die echten Alexine oder Komplemente irgendwie zu verändern.

Es bestehen übrigens keine Beziehungen zwischen den Lecithiden und dem Neurotoxin des Schlangengiftes. Die Verbindung Lecithin und Schlangengift wirkt hämolytisch, keineswegs aber neurotoxisch. Umgekehrt kann das Schlangengift jene Molekulargruppen, die mit dem Lecithin eine Verbindung eingehen können, verlieren und trotzdem noch neurotoxisch wirken. Das Lecithid ist unlöslich in Äther und Aceton, löslich in Chloroform, Alkohol, Toluol und Wasser. Seine Eigenschaften sind also von denjenigen seiner Komponenten vollständig verschieden. Aus seinen wässerigen Lösungen schlägt sich das Lecithid langsam nieder, ohne dabei sein hämolytisches Vermögen einzubüßen; es gibt keine Biuretreaktion, löst in gleicher Weise die roten Blutkörperchen aller Tiergattungen, und wie beim Schlangengift wird auch seine Wirkung durch die Anwesenheit von Cholesterin aufgehoben.

P. Kyes ist es gelungen, aus allen hämolytisch wirkenden Schlangengiften, die er untersucht hat, Lecithide zu gewinnen. So hat er Lecithide dargestellt aus dem Gifte von Lachesis lanceolatus, Naja haje, Bungarus, Lachesis flavoviridis (japan. riukianus) und von Crotalus. Die lecithinophile Gruppe findet sich also wahrscheinlich in allen Schlangengiften, wie verschieden sie sich sonst in ihren anderen Eigenschaften verhalten mögen.

Die Unterschiede, welche die verschiedenen Schlangengifte bezüglich ihres hämolytischen Vermögens bei Gegenwart von normalem erhitztem Serum oder von Lecithin darbieten, sind sehr wechselnde. Die Gifte der Naja und des Bungarus sind die wirksamsten.

Das Gift der Viperiden, vor allem aber das Gift von Crotalus, besitzt nur eine sehr schwache Wirksamkeit. Während z. B. 1 mg

Cobragift in 5—10 Minuten 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperchenlösung bei Gegenwart von Lecithin oder erhitztem Normalserum löst, braucht das Gift der Vipera russelii 30 Minuten und dasjenige von Lachesis sogar 3 Stunden, um unter denselben Bedingungen den gleichen Effekt auszulösen.

P. Kyes und H. Sachs haben die scheinbar paradoxe Tatsache festgestellt, daß wenn man zu den roten Blutkörperchen gewisser Tiergattungen Cobragift in steigenden Quantitäten zusetzt, die Hämolyse bis zu einer bestimmten optimalen Grenze an Intensität zunimmt, um dann bei weiterem Zusatz von Schlangengift wieder progressiv mit der Erhöhung der Dosen abzunehmen.

In sehr großen Dosen übt das Cobragift z. B. auf die roten Blutkörperchen des Pferdes überhaupt keine Wirkung mehr aus, selbst dann nicht, wenn das Gift in Gegenwart eines großen Überschusses von Lecithin oder von erhitztem Normalserum zugefügt wird. Es scheint also demnach, daß hier im Sinne der Theorie von Ehrlich infolge der übermäßig reichlichen Zufuhr von Amboceptoren eine Ablenkung des Komplements (Serum oder Lecithin) stattfindet, und daß dieses letztere, statt sich auf die Blutkörperchen zu fixieren, mit den restierenden überschüssigen Amboceptoren, welche in der Flüssigkeit frei vorhanden sind, eine Verbindung eingeht.

H. Noguchi, welcher das Studium dieser merkwürdigen Wirkung großer Dosen Schlangengiftes wieder aufgenommen hat, bemerkt, daß rote Blutkörperchen gewisser Tierarten (z. B. des Pferdes), die vorher gewaschen und in einer physiologischen Kochsalzlösung suspendiert wurden, die 4% Cobragift enthält, eine beträchtliche Steigerung ihrer Resistenz gegenüber verschiedenen chemischen und physikalischen Agentien erlangen. So sind sie nicht mehr hämolysierbar durch das Saponin, durch destilliertes Wasser und durch Äther.

Die Säuren und Alkalien hingegen, mit Ausnahme des Ammoniaks, zerstören leichter mit Schlangengift vorbehandelte Blutkörperchen als normale Blutkörperchen.

Wenn man rote Blutkörperchen, die mit großen Dosen Schlangengift behandelt worden waren, wiederholt in physiologischer Kochsalzlösung auswäscht, so verschwindet die besondere Resistenz, die sie durch das Schlangengift erlangt hatten; sie werden sogar empfindlicher gegenüber der Einwirkung von zerstörenden Agentien, wie Wasser, Äther, und Saponin.

Die wirksame Substanz im Schlangengifte, der die Schutzkraft zugeschrieben werden muß, wird durch Erwärmung auf 95° nicht angegriffen, obzwar das Cobragift bei dieser Temperatur zum Teil gerinnt. Der Schutzstoff bleibt im Coagulum zurück, während alles Hämolysin im Filtrat enthalten ist. Andererseits wird das Agglutinin des Schlangengiftes schon bei 75° vernichtet. Es kann also dieser Schutzstoff weder mit dem Hämolysin noch mit dem Agglutinin idendifiziert werden.

Die von Kyes und Sachs zur Erklärung der Unwirksamkeit großer Dosen Schlangengiftes aufgestellte Hypothese der »Komplementablenkung« scheint also demnach nicht haltbar zu sein. Sie verträgt sich übrigens auch nur schwer mit der von Noguchi beobachteten Tatsache, daß das Schlangengift in großen Dosen die Blutkörperchen nicht nur vor der Einwirkung des Lecithins (Komplement), sondern auch vor derjenigen des destillierten Wassers, des Äthers usw. schützt

Noguchi, der in den Mechanismus dieser Schutzwirkung tiefer ein-

zudringen gesucht hat, stellt fest, daß das Gift der Cobra mit dem Serum einen Niederschlag bildet, wenn letzteres verhältnismäßig arm an Salzen ist oder wenn es mit Wasser verdünnt wird. Ebenso bildet das Gift mit dem wässrigen Auszuge der roten Blutkörperchen einen Niederschlag und fällt die Globuline, das Hämoglobin oder das Globin der roten Blutkörperchen aus, wenn diese Substanzen isoliert behandelt werden. Diese Niederschläge sind in Wasser unlöslich; sie lösen sich aber bei Zusatz einer geringen Menge von Säuren oder Alkalien, oder auch in einem großen Überschuß von Salzlösung.

Noguchi nimmt an, daß die roten Blutkörperchen, wenn sie mit starken Giftlösungen behandelt werden, in der Weise gegen die Einwirkung zerstörender Agentien geschützt sind, daß das Gift mit gewissen Bestandteilen der Blutkörperchen (hauptsächlich mit dem Hämoglobin) Verbindungen eingeht, die in Wasser unlöslich sind. Wird diese Verbindung durch wiederholtes Auswaschen in physiologischer Kochsalzlösung eliminiert, so kann das Blutkörperchen neuerdings durch die gewöhnlichen zerstörenden Agentien leicht hämolysiert werden. Nichtsdestoweniger übt das Schlangengift in allen Fällen eine schädigende Wirkung auf die roten Blutkörperchen aus; nur ist dieser schädigende Einfluß bei Benutzung starker Giftlösungen durch die Schutzwirkung verdeckt.

Nicht alle Arten Blutkörperchen sind für die Schutzwirkung großer Dosen Schlangengift in gleicher Weise empfänglich. Man beobachtet in dieser Beziehung alle möglichen Abstufungen. So werden die roten Blutkörperchen des Hundes in keiner Weise durch das Cobragift geschützt. Merkwürdig ist dabei, daß dieses Gift weder das Hämoglobin noch das Globin des Hundes fällt.

Die Wärmeresistenz des Hämolysins der Schlangengifte (bis 30 Minuten bei 100°, Morgenroth) erklärt es, warum das Serum von Pferden, die mittels auf 72° erhitzten Schlangengift immunisiert worden sind, deutlich antihämolytisch wirkt und imstande ist, die roten Blutkörperchen in vivo und in vitro vollkommen zu schützen.

Abgesehen von ihrer hämolytischen Wirkung, agglutinieren die meisten Schlangengifte, insbesondere das Gift der Viperiden, die roten Blutkörperchen. Dieses agglutinierende Vermögen verschwindet, wenn man das Gift auf 75° erwärmt.

Proteolytische Wirkung der Schlangengifte.

Flexner und Noguchi[15], Delezenne[16], sodann Noc haben in meinem Laboratorium die proteolytische Wirkung der Schlangengifte auf die Gelatine, das Fibrin und auf Eiereiweiß untersucht. Man wußte bereits, daß gewisse Gifte in vivo eine auflösende Wirkung auf die Gefäßendothelien und auf das Muskelgewebe selbst ausüben.

Delezenne hat seinerseits in dem Schlangengifte eine Kynase nachgewiesen, die der leukocytären Kynase und der Enterokynase analog ist. Das Gift an sich greift das durch Hitze koagulierte Eiweiß nicht an, verleiht aber inaktiven Pankreassäften ein kräftiges Verdauungsvermögen.

Das Gift der Lachesis hat sich als das reichste an Kynase erwiesen. Es verflüssigt die Gelatine vollständig, ohne daß sie ihre Erstarrungsfähigkeit wieder gewinnt.

Lannoy[17], welcher mit aufgelösten albuminoiden Substanzen experimentierte (Casein, Serumeiweiß des Rindes), hat andererseits nachge-

wiesen, daß das Gift der Cobra und das der Viper das Eiweißmolekül spalten. Das Eiweiß bleibt aber nach Zusatz von Formol gelöst und wird durch Essigsäure nicht mehr gefällt. Die Hydrolyse geht niemals bis zur Stufe der Peptonbildung, sondern nur bis zur Bildung von Albumosen, welche die Biuretreaktion geben.

Die Wirkung der Schlangengifte auf das Fibrin läßt sich in vitro dadurch veranschaulichen, daß man kleine, aber genügende Mengen Gift, z. B. 1 cg, mit kleinen Flöckchen nicht erhitzten Fibrins, das aus dem sorgfältig gewaschenen Blutgerinnsel vom Pferd, vom Kaninchen oder von Vögeln gewonnen wurde, zusammenbringt. Die Flöckchen zerfallen bald und lösen sich, je nach der Herkunft des Giftes, nach verschieden langen Zeiten auf. Die Gifte der Viperiden, insbesondere die Gifte von Lachesis und Ancistrodon, sind die wirksamsten. Das Vipergift wirkt viel weniger rasch, während das Gift der Colubriden am langsamsten wirkt.

Diese proteolytische Fähigkeit der verschiedenen Schlangengifte entspricht ziemlich genau ihrer koagulierenden und dekoagulierenden Wirkung auf das Blutplasma des Kaninchens und des Pferdes; es muß daher, wie ich bereits hervorgehoben, angenommen werden, daß das den Giften der Viperiden innewohnende Vermögen, das Blut, das zunächst durch ihre Einwirkung zur Gerinnung gebracht wurde, mehr oder weniger rasch wieder zu verflüssigen, darauf beruht, daß diese Gifte neben der koagulierenden Substanz noch eine andere besitzen, die energisch proteolytisch wirkt.

Diese Substanz wird durch Hitze zerstört. Das Gift von Lachesis verliert sein auflösendes Vermögen sowohl gegenüber der Gelatine wie dem Fibrin, wenn es auf 70° erwärmt wird. Dementsprechend kann das antitoxische Serum von Pferden, die vermittels erhitzter Gifte immunisiert worden sind, die Proteolyse nicht verhindern, welche unter dem Einflusse eines nicht erhitzten Giftes entsteht. Dagegen schützt das Serum von Tieren, die vermittels lediglich durch Chamberlandkerzen filtrierte und nicht erhitzte Gifte der Viperiden geimpft wurden, die Gelatine und das Fibrin sehr wohl gegen die auflösende Wirkung dieser Gifte.

Cytolytische Wirkung.

Simon Flexner und Noguchi[18] haben beobachtet, daß das Gift von Cobra, Ancistrodon, Crotalus, Vipera russelii und von Lachesis flavoviridis (japan. riukianus) Substanzen enthalten, welche das Vermögen haben, eine große Anzahl von Zellen von Warm- und Kaltblütern aufzulösen, und daß sich diese Cytolysine durch eine hohe Widerstandskraft gegen thermische Einflüsse auszeichnen.

Die genannten Autoren haben bei ihren Versuchen 5% Emulsionen von Organen oder von Spermatozoiden bzw. von Eiern in physiologischer Kochsalzlösung benutzt. Das auf diese Weise gewonnene Zellmaterial wurde 3 Stunden lang bei 0° der Einwirkung einer 1 proz. Schlangengiftlösung ausgesetzt, hierauf zentrifugiert und das Sediment sowohl makroskopisch wie mikroskopisch untersucht.

Die untersuchten Gifte lösten mehr oder weniger rasch die Parenchymzellen der Leber, der Niere und des Hodens auf, die vom Menschen, vom Hunde, vom Kaninchen, von der Ratte oder vom Hammel stammten. Am wirksamsten erwiesen sich in dieser Beziehung die Gifte der

Vipera russelii, des Ancistrodon und der Cobra. Das Gift von Crotalis war weniger wirksam.

Gegenüber den Nervenzellen, den Spermatozoiden und den Eiern von Kaltblütern (Frösche, Fische, Arthropoden, Würmer und Echinodermen) zeigte sich am wirksamsten das Gift der Cobra, hierauf folgte das Gift von Ancistrodon und am Schlusse das Gift von Crotalus.

Diese Cytolysine werden, wenn sie in einem feuchten Medium enthalten sind, durch Erhitzung auf 85° während 30 Minuten nicht zerstört, ebensowenig durch Erwärmen auf 100° während 50 Minuten im trocknen Zustande.

Bakteriolytische Wirkung.

Behandelt man empfindliche Bakterien, wie z. B. Choleravibrionen oder junge, noch nicht sporenhaltige Kulturen von Milzbrandbazillen bzw. deren asporogene Varietät mit einer 1 proz. Lösung von Cobragift, die vermittels Filtration durch Porzellankerzen keimfrei gemacht wurde, so sieht man, daß die Bakterien innerhalb wechselnder Zeiten durch den Einfluß des Giftes aufgelöst werden.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die Kochschen Vibrionen zunächst unbeweglich werden, in Granula zerfallen und schließlich aus dem Gesichtsfelde vollkommen verschwinden. Noch deutlicher kann dieses Phänomen an Milzbrandbazillen verfolgt werden. Die Hülle scheint sich aufzulösen, an Stelle des einheitlichen Bazillenleibes treten eine Reihe von Körnchen auf, die nach und nach sich zerstreuen und ebenfalls verschwinden.

Ich habe durch Noc diese bakteriolytische Eigenschaft der Schlangengifte an verschiedenen Bakterienarten studieren lassen. Am deutlichsten zeigte sich diese Wirkung bei asporogenen Milzbrandbazillen, bei Choleravibrionen, bei Staphylococcus aureus, Diphtheriebazillen und bei jungen Kulturen von Subtilis. Weniger deutlich kann die Erscheinung verfolgt werden bei Pest-, Coli- und Tyhpusbazillen, sie fehlt fast ganz bei Pyocyaneus und Prodigiosus und tritt überhaupt nicht auf bei den Tuberkelbazillen.

Noc und später Göbel[19] haben weiterhin untersucht, ob das Gift der Cobra Trypanosomen aufzulösen vermag. Diese Blutparasiten erweisen sich widerstandsfähiger als Bakterien, immerhin werden auch sie nach 30 Minuten von der 1 proz. Giftlösung aufgelöst.

Die bakteriolytische Substanz des Schlangengiftes ist nicht identisch mit jenem Stoffe, der die Proteolyse bewirkt. Denn letzterer wird bei 85° vernichtet, während die bakteriolytische Wirkung erst bei einer Erwärmung auf 85° während einer halben Stunde aufgehoben wird.

Ebenso verschieden ist diese Substanz vom Hämolysin, da dieses Temperaturen weit über 85° widersteht. Dazu kommt noch, daß Schlangengift, welches durch Mikroben abgesättigt ist, seine hämolytische Wirkung auf die roten Blutkörperchen des Pferdes vollauf beibehält.

Die bakteriolytische Wirkung beruht auch nicht auf der Gegenwart einer Cytase oder eines Alexins. Die bekannten Eigenschaften der Alexine, wie ihre Vernichtung bei 55—56°, ihre Lichtempfindlichkeit, ihre rasche Veränderung bei gewöhnlicher Temperatur usw., finden sich bei dieser Substanz nicht.

Die bakteriolytische Wirkung der Schlangengifte läßt sich auch nicht vergleichen mit der Fähigkeit des Rattenserums, Milzbrandbazillen

mittels einer vom vibrioniziden Alexin verschiedenen Substanz aufzulösen. Nach den Untersuchungen von Malvoz und von v. Pyrenne scheint das Lysin des Rattenserums eine basische Substanz zu sein, die durch Neutralisation ihre Wirkung einbüßt. Nun erweist sich aber das Gift der Cobra in sehr wirksamer Lösung bei der Prüfung vermittels Lackmuspapier vollständig neutral, während Rattenserum das Lackmuspapier bläut. Zudem wirkt das Schlangengift nicht nur auf Bakterien derselben Art, sondern auch auf die Vertreter verschiedenster Species, die vom Rattenserum unbeeinflußt bleiben, so besonders auf Pestbazillen, für die das Rattenserum geradezu als günstiger Nährboden dient. Das bakteriolytische Vermögen des Cobragiftes bildet also eine besondere Eigentümlichkeit dieses Giftes.

In ihrer Arbeit über die Cytolysine des Schlangengiftes haben S. Flexner und Noguchi festgestellt, daß tierische Zellen, welche auf 55° erhitzt und inaktiviert wurden, unter dem Einflusse des Schlangengiftes, das die frischen Zellen zerstört, nicht einer vollständigen Auflösung anheimfallen. Aus dieser Tatsache schließen die Autoren auf das Vorhandensein von zellulären Rezeptoren (Endokomplemente nach der Theorie von Ehrlich), welche die Amboceptoren des Giftes verankern. Von der gleichen Auffassung ausgehend, hatte ich beobachtet, daß Bakterien, die bei 60° während einer Stunde abgetötet wurden, nicht in dem Maße der auflösenden Wirkung des Schlangengiftes unterliegen, wie lebende Individuen.

Aber während Flexner und Noguchi eine Vielheit der Cytolysine gegenüber den verschiedenen tierischen Zellen annehmen, habe ich ein solches Prinzip mit Bezug auf die Bakteriolysine nicht nachweisen können. Das Gift, das derart mit Choleravibrionen abgesättigt ist, daß frisch zugesetzte Vibrionen nicht mehr aufgelöst werden, verliert die Fähigkeit, eine andere sehr empfindliche Mikrobenart, wie asporogene Milzbrandbazillen, aufzulösen und umgekehrt. Auch würde man nur schwer das Vorhandensein von Substanzen im Schlangengifte verstehen, welche gegenüber einer ganzen Reihe von Bakterienarten spezifisch cytolytisch wirken sollten (Noc).

Das antitoxische Schlangenserum neutralisiert in einer Dosis von 0,01 oder von 0,05 ccm die bakteriolytische Wirkung von 1 mg Cobragift, wogegen erhitztes Normalserum selbst in großen Dosen keinen Einfluß hat. Das Lysin und das antitoxische Serum scheinen übrigens eine stabile Verbindung miteinander einzugehen: durch Erwärmung auf 80° kann diesem neutralen Gemische von Antitoxin und Gift nach vorhergehender Verdünnung sein Auflösungsvermögen nicht wiedergegeben werden.

Im weiteren Verfolg seiner Untersuchungen über die bakteriolytische Wirkung hat Noc noch festgestellt, daß frische Sera vom Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, von der Ratte und vom Menschen die Fähigkeit haben, die Bakteriolyse vollständig aufzuheben. Daraus muß geschlossen werden, daß das Schlangengift das Alexin der frischen Sera zu binden vermag und in der Tat ist dieser Vorgang leicht nachzuweisen, wenn man dazu ein hämolytisches Alexin benutzt, das viel leichter zu studieren ist; es genügt, das dem Cobragift eigentümliche Hämolysin auszuschalten.

Im Sinne eines solchen Experiments hat Noc Blutkörperchen vom Pferd verwendet, die durch Rattenserum leicht aufgelöst werden, und das dem Schlangengift eigentümliche Hämolysin durch das antitoxische

Serum neutralisiert, welches gegenüber den Blutkörperchen eines unbehandelten Pferdes und gegenüber dem Alexin des Rattenserums unwirksam ist.

Der Versuch hat folgende Anordnung.

1. 0,5 ccm frisches Rattenserum.
2. 0,5 ccm frisches Rattenserum + 0,5 mg Cobragift (0,5 ccm einer Lösung von 1 : 1000).
3. 0,5 ccm frisches Rattenserum + 1 mg Schlangengift (nachdem Schlangengift und Alexin in den beiden letzten Röhrchen 15 Minuten lang in Kontakt geblieben sind, wird das Gift in dem Röhrchen 2 mit 1 ccm und in dem Röhrchen 3 mit 2 ccm antitoxischem Serum neutralisiert).
4. 1 mg Schlangengift.
5. 1 ccm antitoxisches Serum.
6. 0,5 ccm frisches Rattenserum + 1 ccm antitoxisches Serum.

Man gibt in jedes Röhrchen 2 Tropfen defibriniertes Pferdeblut und stellt die Röhrchen in den Brutschrank bei 35°.

In den Röhrchen 1 und 6, welche frisches Rattenserum allein bzw. Rattenserum + antitoxischem Serum enthalten, zeigt sich die Hämolyse schon nach wenigen Minuten. Im Röhrchen 4, das Schlangengift allein enthält, tritt die Hämolyse nach einer Stunde auf. Sie bleibt vollständig aus in Röhrchen 2 und 3, in welchen die neutrale Mischung von frischem Serum und Schlangengift sich befindet, was beweist, daß das hämolytische Alexin durch das Gift gebunden wurde. Das Gif tscheint also hier demnach die Rolle eines echten Fixators oder Amboceptors zu spielen.

Im allgemeinen verhält sich das Schlangengift ähnlich wie die Extrakte von Organen. V. Dungern, P. Müller, Levaditi, E. Hocke haben bereits die Fixation des hämlytischen Alexins durch Extrakte von Organen, von Geweben und tierischen Zellen (Leber, Milz, Spermatozoiden usw.) nachgewiesen. Dieselbe Erscheinung beobachtet man übrigens mit Lösungen von Pepton. Die Bindung des Alexins ist also eine allgemeine Eigenschaft gewisser albuminoider Moleküle.

Es war nun von Interesse, mit dem Gifte der Cobra die Untersuchungen von J. Bordet über die Alexine und Antialexine zu wiederholen. Man durfte hoffen, in dieser Substanz ein Antialexin von unbegrenzter Haltbarkeit und konstanter Wirksamkeit zu besitzen, wodurch es gestattet würde, den Alexingehalt kleiner Mengen Serum oder anderer Flüssigkeit leukocytären Ursprunges mit Leichtigkeit zu bestimmen.

Die Versuche haben Noc gelehrt, daß entgegen den Anschauungen von Ehrlich und seiner Schüler und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die Bordet mit Serum und Toxinen erhalten hat, die Neutralisation des Schlangengiftes sich in variablen Verhältnissen vollzieht.

Wenn eine Dosis A frischen Serums im stande ist, genau 5 mg Cobragift gegenüber einem empfindlichen Bacterium zu neutralisieren, so müßte gemäß der Theorie der Multipla, wenn wir die Dosis $2A$ verwenden, in dem überschüssigen Serum eine Dosis $1A$ wiedergefunden werden.

Eine solche bakterizide Wirkung des überschüssigen Serums ist aber nicht zu konstatieren. Im Gegenteil wirkt dasselbe sogar als Nährsubstrat, und es kann festgestellt werden, daß in dem Gemische $2A$ + Schlangengift mehr Bakterien enthalten sind als in der Mischung A + Schlangengift.

Man ersieht daraus, daß die von BORDET für die Hämolysine entdeckte Eigentümlichkeit der Sera, im Überschuß die aktive Substanz der Zellen zu binden (Tinktionsphänomen), sich bei den Organextrakten wiederfindet, wenigstens was die bakteriolytische Substanz des Cobragiftes anbetrifft.

Aus den angeführten Tatsachen ergibt sich, daß das Cobragift ein den Bakterien gegenüber wirksames Cytolysin besitzt, welches die Alexine der normalen Sera zu binden vermag.

Die Übertragung dieser Resultate auf die Verhältnisse beim lebenden Tier ist offenbar angesichts der Kompliziertheit der in Betracht kommenden Stoffe sehr schwierig. Immerhin wollen wir sehen, inwieweit sie zur Erklärung jener Erscheinungen, die sich bei der Vergiftung abspielen, herangezogen werden können.

KAUFMANN hat beobachtet, daß die Fäulnisbakterien in die Leichen von an Schlangenbissen erlegenen Tieren sehr frühzeitig eindringen. WELCH und EWING, welche die gleiche Erscheinung konstatieren konnten, erklären die rasch eintretende Zersetzung durch den Verlust des bakteriziden Vermögens des Blutes. In den heißen Ländern komplizieren sich oft Schlangenbisse, selbst wenn sie nicht tödlich verlaufen, mit Eiterungen und lokalisierter Gangrän, Erscheinungen, die auf die Wirkung der zugleich mit dem Biß eingeführten Mikroben beruhen.

Die genaue Untersuchung der Vergiftungserscheinungen zeigt, daß der Organismus unter dem Einflusse des eingedrungenen Giftes verschiedene Veränderungen erleidet, die von der Menge des Giftes und von dem Wege, auf welchem es fortgeleitet wird, abhängen

Wird eine Giftdosis eingeführt, die rasch tödlich wirkt, gleichviel ob die Einverleibung auf dem Wege der Venen geschehen ist oder durch subkutane Injektion größerer Giftmengen, so entsteht eine Hypoleukocytose, eine Reaktion übrigens wie sie in gleicher Weise bei Injektion von Giften, von Propeptonen, von Organextrakten und von Bakterienentoxinen beobachtet wird (DELEZENNE, NOLF). Daraus geht hervor, daß das Blut, welches kurze Zeit nach der Vergiftung entnommen wird, infolge des Verschwindens der Leukocyten, die in den Organismus ausgewandert sind, seine bakterizide Kraft vollständig eingebüßt haben kann.

So haben FLEXNER und NOGUCHI beobachten können, daß das Serum eines Kaninchens, welches 10 mg Cobragift erhalten hatte, 57 Minuten nach der Injektion eine erhebliche Verminderung seines bakteriziden Vermögens aufwies. Es ist aber nicht statthaft, von der Herabsetzung des bakteriziden Titres auf eine Bindung des Alexins durch das Schlangengift zu schließen. Da die Bildung des Alexins an die Gegenwart von Leukocyten gebunden ist, so genügt die durch die Giftwirkung bedingte Erscheinung der Hypoleukocytose, um den Verlust der bakteriziden Fähigkeit zu erklären.

Jedenfalls beschränkt sich die Wirkung des Schlangengiftes nicht einzig auf diese physiologischen Erscheinungen; auf seinem Wege durch den Organismus verweilt das Gift in den Bezirken, in welchen die Blutzirkulation verlangsamt ist, wie in dem Kapillarsystem der Organe, wo sich bereits die agglomierten und veränderten Leukocyten, die aus dem großen Kreislauf verschwunden sind, angesammelt haben. Indem die Cytolysine des Schlangengiftes an diesen Orten ihre Wirkung fortsetzen, sind sie im stande, das durch die Auflösung der Leukocyten freigewordene Alexin zu neutralisieren, und es ist daher leicht erklär-

lich, warum die Fäulnisbakterien, die entweder vom Darm aus eingewandert oder gelegentlich der Bißverletzung in den Organismus eingedrungen sind, so rasch überhand nehmen können. In gleicher Weise sind die Eiterungen zu erklären, die sich an nicht tödlich verlaufende Schlangenbisse anschließen, trotzdem der Organismus auf das Eindringen minimaler Mengen von Gift mit einer Hyperleukocytose reagiert; das eingedrungene Gift genügt eben, um das im Bereich der Wunde frei gewordene Alexin zu neutralisieren, so daß sich die Bakterien ungehemmt entwickeln können.

Diastatische Wirkung verschiedener Schlangengifte.

Schon im Jahre 1884 hat De Lacerda in seinem Werke: »Leçons sur le venin des serpents du Brésil« die Ergebnisse seiner Untersuchungen über die diastatische Wirkung der Schlangengifte mitgeteilt. Der Autor stellte fest, daß das Schlangengift die Fette emulsioniert, die Mlich zur Gerinnung bringt und die Stärke nicht in Zucker umwandelt. Da aber De Lacerda bei seinen Versuchen nicht keimfreie Schlangengiftlösungen benutzte, so können dabei sehr wohl Fäulnsivorgänge im Spiele gewesen sein.

Wehrmann[20] in meinem Laboratorium und später Lannoy haben diese Untersuchungen wieder aufgenommen. Diese beiden Forscher haben gezeigt, daß die Schlangengifte weder die Stärke noch das Inulin hydrolysieren. Das Gift der Cobra und das der Viper invertieren die Saccharose nur schwach. Sie verändern die Glukkoside (Amygdalin, Coniferin, Salicin, Arbutin und Digitalin) nicht und enthalten folglich kein Emulsin.

Dafür besitzen diese Gifte, wie ich bereits erwähnt habe, sehr interessante kynatische Eigenschaften, die von Delezenne in evidenter Weise festgestellt wurden. Diese Eigenschaften bestehen darin daß, während das Schlangengift an sich nicht imstande ist, gekochtes Eiweiß zu verdauen, der Zusatz einer Spur Schlangengift zum Pankreassafte, dem ebenfalls eine Einwirkung auf das Eiweiß abgeht, genügt, um sofort Verdauungsvorgänge hervorzurufen. Das Gift von Lachesis erweist sich in dieser Beziehung als besonders wirksam. In den Versuchen von Delezenne genügte im allgemeinen der Zusatz von 0,5—1 ccm einer 1 pro mille Lösung oder 1 mg Schlangengift zu 1 ccm inaktiviertem Pankreassaft, um die Verdauung eines Eiweißwürfels von 0,5 g in 10 bis 12 Stunden zu bewerkstelligen. Noch viel geringere Mengen Schlangengift, wie 0,2 oder 0,1 mg, manchmal sogar 1 mg, geben immer noch ein positives Resultat, mit dem einzigen Unterschiede, daß die Verdauung erst nach 24, 48 oder sogar erst nach 72 Stunden beendet ist.

Das Cobragift besitzt eine geringere Wirksamkeit als das Gift von Lachesis, immerhin ist auch hier ein sehr deutlicher Einfluß wahrzunehmen, wenn man Giftmengen von 0,5 mg oder sogar von 0,1 mg verwendet. Was das Gift der Vipera berus betrifft, so waren zur Erreichung des gleichen Effektes fünf- bis zehnfach größere Giftmengen erforderlich.

Delezenne hat sich andererseits davon überzeugt, daß diese Schlangengifte ihre kynatische Wirkung vollständig einbüßen, wenn man sie während 15 Minuten der Siedetemperatur aussetzt.

Diese Kynase oder Diastase, welche den inaktiven Pankreassaft

zu aktivieren vermag, muß offenbar dem Reptil von sehr großem Nutzen sein; es ermöglicht ihm die Verdauung seiner Beute. Das Schlangengift ist also nicht, wie man lange geglaubt hat, ein rein defensives Sekretionsprodukt; es dient vielmehr einer physiologischen Funktion, wie die Absonderungsprodukte des Darmes und der Bauchspeicheldrüse. Das erklärt uns, warum die nichtgiftigen Schlangen trotz dem Fehlen von Inokulationsorganen, supralabiale oder Speicheldrüsen besitzen, die giftigen Speichel sezerniren.

Ch. Fere[21] hat die Wirkung untersucht, die das in das Hühnerei eingebrachte Schlangengift auf die Entwicklung des Embryo ausübt. Fere hat gefunden, daß 83% der Embryonen, die sich in Eiern entwickelt hatten, welche mit 0,05 Viperngift inokuliert worden waren, nach 72stündiger Bebrütung verschiedene Bildungsfehler aufwiesen.

Die Wirkung verschiedener Diastasen auf die Schlangengifte.

Die Schlangengifte werden durch gewisse normale Diastasen des Organismus verändert oder zerstört.

De Lacerda, Weir Mitchell, J. Fayrer, und L. Brunton haben schon früher gezeigt, daß man in den Magen erwachsener Tiere ohne Schaden Schlangengift in mehrfach tödlicher Dosis einführen kann. Ich selbst habe diese Tatsache oft beobachen können. Immerhin habe ich aber bemerkt, daß bei jungen Säugetieren, die noch von der Mutter ernährt werden, das Schlangengift sehr leicht vom Darmkanal aus resorbiert wird und in Dosen tödlich wirkt, die kaum diejenigen übersteigen, welche bei subkutaner Inokulation den Tod herbeiführen. Das ist eine sehr wichtige Tatsache, welche wieder einmal die leichte Durchgängigkeit der Darmschleimhaut junger Tiere für Gifte beweist. Durch Wehrmann & Carrière[22] habe ich in meinem Laboratorium die Veränderungen untersuchen lassen, welche die Schlangengifte im Darmkanal von Kaninchen erleiden. Wir haben gefunden, daß Kaninchen die interstomachale Einverleibung der 600fachen tödlichen Dosis ohne Nachteil vertragen, und daß es entgegen den Angaben von Fraser (Edinburg) nie gelingt, durch wiederholte Verfütteungen von Gift eine Immunität gegenüber der subkutanen Einverleibung auch nur der einfachen tötlichen Dosis zu erreichen. Entsprechend diesem Verhalten werden im Blute so behandelter Tiere auch keine Antitoxine gebildet.

Das Ptyalin des Speichels, der Pankreassaft und die Galle zerstören in vitro das Gift der Cobra. Man muß also annehmen, daß diese Diastasen die wirklichen Agentien sind, durch welche das in den Organismus eingedrungene Gift vernichtet wird. Die Darmbakterien spielen bei diesem Prozess keine Rolle, ebensowenig der Darmsaft an sich. Der Magensaft ist nur wenig wirksam. Das Papain entfaltet beinahe die gleiche Wirksamkeit wie der Pankreassaft.

Fraser hat schon im Jahre 1895 festgestellt, daß die Galle in genügender Menge und bei längerer Einwirkungsdauer einen intensiv zerstörenden Einfluß auf das Cobragift ausübt; sie wirkt aber nicht, wie dieser Forscher glaubte, antitoxisch, da die Galle weder schützende noch heilende Eigenschaften besitzt und ihre Wirkungen sich nur in vitro zeigen.

Aus diesen Auseinandersetzungen ist ersichtlich, daß das in den Organismus eines empfänglichen Tieres eingeführte Schlangengift außerordentlich komplizierte Wirkungen auf die verschiedenen Gewebe oder

Säfte ausübt. Das Gift wirkt auf die Nervenzellen mittels seines Neurotoxins, auf die Gefäßendothelien durch das Hämorrhagin (FLEXNER und NOGUCHI), auf die roten Blutkörperchen durch das Hämolysin, auf das Fibrin des Blutes und der Muskeln vermittels der proteolytischen Diastase und auf das Fibrinferment selbst durch die Thrombase.

Wie die Untersuchungen von CHATENAY[23] ergeben haben, die unter der Leitung von METSCHNIKOFF ausgeführt wurden, und nach den bereits erwähnten Untersuchungen von FLEXNER und NOGUCHI wirkt das Schlangengift auch auf die Leukocyten.

Man begreift somit, wie kompliziert die Vorgänge, um deren Manifestation es sich hier handelt, beschaffen sein müssen, wenn ein wirksamer Schutz gegen solche Gifte erreicht werden soll.

Der schwach vergiftete Organismus reagiert zunächst mittels seiner Leukocyten; es entsteht eine Hyperleukocytose, die von einer mehr oder weniger beträchtlichen Temperatursteigerung begleitet ist. Nach einigen Stunden kehrt alles wieder zur Norm zurück, und wenn die Einführung des Giftes in tödlicher Dosis und in Intervallen von einigen Tagen mehrmals wiederholt wird, so kann das Auftreten von antitoxischen Substanzen im Serum nachgewiesen werden.

Wenn die injizierte Menge Schlangengift genügt, um den Tod herbeizuführen, so beobachtet man wenige Augenblicke nach der Injektion einen Abfall der Temperatur und das Auftreten einer Hypoleukocytose, eine Erscheinung, die um so ausgesprochener ist, je mehr die inokulierte Giftmenge der tödlichen Minimaldosis genähert ist. Bei sehr großen Giftgaben hat die Hyperleukocytose nicht Zeit, in Erscheinung zu treten.

Es ist also wahrscheinlich, daß bei der Vergiftung mit Schlangengift ebenso wie bei der Vergiftung mit bakteriellen Toxinen die schützende Rolle der Leukocyten eine ganz wesentliche ist, und zwar nicht nur deswegen, weil diese Zellen kraft ihrer protoplasmatischen digestiven Säfte imstande sind, die Schlangengifte zu verdauen sondern auch dadurch, daß sie die wichtigste Stätte darstellen, wo die antitoxischen Substanzen bzw. die Ambozeptoren gebildet werden.

II.

Im Jahre 1887 hat SEWALL[24] in einer wichtigen Arbeit über das Crotalusgift gezeigt, daß es gelingt, Tauben gegenüber diesem Gifte widerstandsfähig zu machen, wenn man sie zunächst mit kleinen Dosen, die keine ernsthaften Erscheinungen hervorrufen, behandelt und schließlich zu größeren Dosen übergeht. In solcher Weise konnte er diese kleinen, sehr empfänglichen Tiere dahin bringen, daß sie Giftgaben vertrugen, die das zehnfache der minimalen tödlichen Dosis betrugen.

Etwas später bewies KAUFMANN[25] das gleiche Verhalten der Tauben gegenüber dem Gifte der französischen Viper. Immerhin war es ihm nicht möglich, eine Resistenz zu erreichen gegenüber mehr als der zwei- oder dreifachen tödlichen Dosis.

Anläßlich meiner ersten Versuche über das Gift der Cobra in Saigon[26] im Jahre 1892 kam ich zu dem Schlusse, daß man Tieren durch wiederholte Inokulationen von erhitztem Schlangengift eine gewisse Widerstandsfähigkeit verleihen kann, und zwar Dosen gegenüber, welche für Kontrolltiere sicher tödlich wirken.

Seit dem Jahre 1894 haben die von PHISALIX und BERTRAND ge-

meinsam angestellten Untersuchungen über das Vipergift sowie meine eigenen Versuche über das Gift der Cobra und über andere Gifte verschiedener Herkunft zu viel genaueren Ergebnissen geführt. Einerseits geht aus diesen Versuchen hervor, daß man die Tiere bei Beobachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln mit einer wirklich hohen Immunität gegenüber dem Schlangengifte ausstatten kann, andererseits tun sie dar, daß das Serum der behandelten Tiere antitoxische Substanzen enthält, welche imstande sind, unbehandelten Tieren eine passive Immunität zu verleihen.

Die Immunisierung gegen das Schlangengift gelingt am sichersten nach der von mir angegebenen Methode. Sie besteht darin, daß zunächst kleine Dosen des Giftes, mit gleichen Quantitäten einer 1proz. Lösung von Kalkhypochlorid gemischt, verabreicht werden. Man steigert dann allmählich die Giftdosis, indem man nach und nach immer weniger Hypochlorid zusetzt.

Die Injektionen werden alle 3 bis 4 Tage wiederholt, unter ständiger sorgfältiger Beobachtung der Verhältnisse des Körpergewichts. Sowie Abmagerung eintritt, wird die Immunisierung unterbrochen und erst wieder aufgenommen, wenn das Körpergewicht wieder normale Verhältnisse zeigt. Nach der vierten Injektion läßt man das Chlorid vollständig fort und impft die Hälfte der tödlichen Minimaldosis. 3 oder 4 Tage später wird $^3/_4$ dieser Dosis und schließlich nach einem gleichen Zeitraume eine ganze Dosis eingespritzt.

Haben die Tiere diese Behandlung gut überstanden, so kann man mit der Immunisierung rasch vorwärts gehen und die Giftdosen jedesmal steigern, vorausgesetzt, daß dabei die Empfindlichkeit des Organismus auf Grund der Verhältnisse des Körpergewichts sorgsam kontrolliert wird.

Im allgemeinen ist ein Zeitraum von 3 Monaten erforderlich, um Kaninchen gegenüber der zwanzigfach tödlichen Dosis zu immunisieren. In 6 Monaten gelingt es mit Leichtigkeit, die Tiere gegenüber der hundertfach tödlichen Dosis zu festigen.

Im Serum der in deser Weise behandelten Kaninchen können schon nach Einverleibung der fünf- oder sechsfachen tödlichen Dosis antitoxische Substanzen in vitro nachgewiesen werden. Eine merklichere Anhäufung der Antitoxine freilich findet erst nach längerer Behandlung statt. Nach und nach wird das Blut ebenso reich an antitoxischen Substanzen, wie das Blut von Tieren, die gegen Diphtherie oder Tetanus immunisiert sind.

Fraser (Edinburg)[27] hat im Jahre 1895 diese Ergebnisse bestätigt und in der medizinisch-chirurgischen Gesellschaft von Edinburg (15. Mai 1895) ein Kaninchen demonstriert, welches gegenüber der fünfzigfachen tödlichen Dosis geschützt war.

Da ich sofort die Möglichkeit ins Auge faßte, sehr wirksame und in der Therapie der Bisse giftiger Reptilien praktisch brauchbare antitoxische Sera herzustellen, so unternahm ich es, große Tiere zu immunisieren (Ziegen, Esel, Pferde), um erheblichere Mengen wirksamen Serums zu gewinnen. Mittels meines Immunisierungsverfahrens ist es mir gelungen, Pferde dahin zu bringen, daß sie in einer einzigen Injektion bis zu 2 mg trockenes Cobragift (etwa die achtzigfache tödliche Dosis) vertrugen.

Die Immunisierung der Pferde bis zu diesem hohen Grade der Resistenz wird nicht ohne Schwierigkeiten erreicht. Viele Tiere gehen

im Laufe der Behandlung ein, und zwar mit endokarditischen Veränderungen oder unter Erscheinungen einer akuten Nephritis. Andererseits bilden sich oft nach jeder Injektion mächtige sterile Abszesse, die inzidiert und drainiert werden müssen. Man kann annehmen, daß im Mittel eine Frist von 16 Monaten erforderlich ist, um ein genügend wirksames antitoxisches Serum zu erhalten.

Ein antitoxisches Serum, z. B. Anticobra, darf dann als brauchbar betrachtet werden, wenn die Mischung von 1 ccm Serum und 1 mg Cobragift bei Kaninchen keinerlei Vergiftungserscheinungen hervorruft, und wenn 2 ccm Serum, die einem Kaninchen von 2 kg präventiv unter die Haut eingebracht werden, imstande sind, das Tier gegen die 2 Stunden später erfolgende subkutane Einverleibung von 1 mg Schlangengift zu schützen.

Die Prüfung der Schutzkraft des Serums kann sehr rasch ausgeführt werden, wenn man Kaninchen 2 ccm Serum beispielsweise in die Randvene des rechten Ohres injiziert und 5 Minuten darauf 1 mg Schlangengift in die linke Ohrvene einbringt.

Diese Dosis von 1 mg tötet im allgemeinen die Kontrolltiere in weniger als 30 Minuten, wenn man das Gift intravenös injiziert und in 2 bis 3 Stunden, wenn die Einführung subkutan geschieht.

Die oben auseinandergesetzte Methode zur schnellen Feststellung der Schutzkraft eines antitoxischen Serums ist außerordentlich auffällig und demonstrativ; man kann sie in einer Vorlesung oder in einem Vortrage innerhalb einer Stunde zur Ausführung bringen, und sie gestattet uns, unmittelbar den Wert eines antitoxischen Serums zu beurteilen. Wesentlich ist dabei die Verwendung von frischen Giftösungen, da Lösungen, welche 8 bis 14 Tage alt sind, trotz ihrer Sterilität einen großen Teil ihrer Toxizität eingebüßt haben.

Spezifität und Polyvalenz der antitoxischen Sera.

Ich habe durch sehr zahlreiche Versuche festgestellt, daß die Schlangengifte, gleichgültig welcher Herkunft, hauptsächlich zwei Substanzen enthalten: das Neurotoxin, das auf die Elemente des Nervensystems wirkt, und das Hämorrhagin (FLEXNER und NOGUCHI) oder die proteolytische Diastase, dessen Wirkungen ausschließlich lokalisierte bleiben, wenn das Gift subkutan dem Zellgewebe einverleibt worden ist, das aber eine Gerinnung des Blutes hervorruft, wenn die Einverleibung unmittelbar in den Kreislauf geschieht.

Das Gift der Colubriden ist im allgemeinen durch das konstante Vorwiegen ihres Neurotoxingehalts charakterisiert. Diesem Bestandteile verdankt das Cobragift seine außerordentliche Toxizität. Dagegen enthält das Cobragift kein oder beinahe kein Hämorrhagin. Daraus erklärt sich der Umstand, daß bei Vergiftungen mit Cobragift die örtlichen Erscheinungen fast gänzlich fehlen.

Dieses Neurotoxin besitzt, wie wir bereits erwähnt haben, eine große Wärmeresistenz.

Das Gift der Viperiden, besonders das Gift von Lachsis, zeichnet sich aus durch den beinahe vollständigen Mangel an Neurotoxin; dagegen ist sein Gehalt an Hämorrhagin ein beträchtlicher. Es wird durch Erhitzung auf 75° während einiger Minuten fast gänzlich inaktiviert, da das Hämorrhagin sehr wärmeempfindlich ist.

Hat man irgend ein Schlagengift, dessen Herkunft man nicht kennt,

so ist es auf Grund dieser Ausführungen sehr leicht zu bestimmen, ob dasselbe von einem Reptil der Klasse der Viperiden oder der Colubriden stammt. Man braucht nur seinen Gehalt an Neurotoxin festzustellen, das, wie bereits erwähnt, einer Erwärmung auf 75° widerteht.

Gewisse Gifte der Viperiden, wie das Gift der Vipera berus, der V. aspis (franz. Viper), des afrikanischen Cerastes und des amerikanischen Crotalus enthalten zugleich eine kleine — übrigens mit der Schlangenspezies wechselnde — Menge Hämorrhagin. Daher kommt es, daß diese Gifte bei Einverleibung in großen Dosen auch dann noch giftig bleiben, wenn sie vorher auf 75° erwärmt worden sind, ein Eingriff, bei dem diese Gifte abgeschwächt werden und ihre Fähigkeit verlieren, lokale Erscheinungen hervorzurufen.

Andererseits enthalten einige an Neurotoxin sehr reiche Gifte der Colubriden, so das Gift von Bungarus coerulens, zugleich eine gewisse Menge Hämorrhagin, das hinreicht, um die Wirkungen dieser Gifte von den Wirkungen seitens des Cobragiftes unterscheiden zu können, vorausgesetzt, daß das Gift nicht subkutan, sondern intravenös eingeführt wird. Es gesellt sich in diesem Falle die Wirkung des Hämorrhagins auf das Blut zu derjenigen des Neurotoxins.

Es scheint übrigens, daß die Gifte der australischen Colubriden (Hoplocephalus, Pseudechis) eine besondere Gruppe darstellen, die einen reicheren Gehalt an Hämorrhagin aufweisen als die Gifte der Colubriden der alten Welt.

Untersucht man bei diesen verschiedenen Giften in vitro und in vivo die Wirkung eines rein antineurotoxischen Serums, wie z. B. des Serums eines Tieres, welches mittels auf 75° erhitztem Cobragift immunisiert wurde, so findet man, daß dieses Serum sehr stark auf das Gift der Cobra und in gleicher Weise auf die Gifte der benachbarten Spezies (Naja bungarus, Naja haje) einwirkt, daß aber sein Einfluß auf die anderen Schlangengifte um so geringer wird, je weniger Neurotoxin dieselben enthalten.

Das Serum verhindert die Hämolyse in vitro und paralysiert die Wirkungen des Giftes auf das Nervensystem, beeinflußt jedoch in keiner Weise die Vorgänge der Gerinnung und der Proteolyse.

Läßt man dieses Serum in vitro auf diejenigen Gifte der Viperiden einwirken, die bei Erhitzung auf 75° ihres Hämorrhagins verlustig gehen, dabei aber neurotoxisch bleiben wie z. B. das Gift der französischen Viper, so zeigt sich, daß sie unter dem Einflusse des Serums völlig entgiftet werden.

Es scheint also, daß bei allen Spezies der giftigen Reptilien und vielleicht auch bei anderen Tieren (wie Skorpione) das Neurotoxin ein und dieselbe Substanz darstellt, und daß es durch ein antineurotoxisches Serum, wie das Serum von Tieren, die mit dem Gifte der Cobra immulnisiert worden sind, neutralisierbar ist.

Da das Neurotoxin das wesentlich wirksame Prinzip der Schlangengifte bildet und diejenige Substanz ist, durch welche die Giftschlangen dem Menschen und den Haustieren gefährlich werden, so handelt es sich hauptsächlich darum, die Wirkungen dieser Substanz auszuschalten.

Es muß daher von einem antitoxischen Serum, das in der Therapie der Vergiftungen Verwendung finden soll, vor allem verlangt werden, daß es ein hohes antineurotoxisches Vermögen besitzt. Dieses antineurotoxische Vermögen ist leicht zu erreichen, wenn die zur Serum-

gewinnung bestimmten Pferde mit dem Gift der Cobra behandelt werden.

Das in dieser Weise hergestellte antineurotoxische Serum erweist sich als durchaus befähigt, alle Vergiftungserscheinungen in Folge von Bissen der Cobra, der häufigsten Form von Schlangenbißverletzung in Indien, hinten an zuhalten.

Ebenso zeigt sich dieses Serum ausreichend wirksam gegenüber den Giften der Colubriden und der Viperiden, die durch neurotoxische Wirkung den Tod herbeiführen können.

Das Serum hat aber keinerlei Vermögen, die lokalen Erscheinungen zu verhüten, die seitens des Hämorrhagins verursacht werden, derjenigen Substanz, welcher gewisse Viperidengifte, so das Gift von Lachesis, hauptsächlich ihre Schädlichkeit zu verdanken haben.

In den Ländern, in welchen die letztgenannten Reptilien sehr verbreitet sind, ist es daher notwendig, die serumspendenden Tiere nicht nur gegen das Neurotoxin des Cobragiftes allein zu immunisieren. Die Tiere müssen in der Weise behandelt werden, daß man ihnen, nachdem sie gegen das Cobragift gefestigt sind, nach und nach steigende Dosen der verschiedenen Gifte von den in der betreffenden Gegend am häufigsten vorkommenden Schlangenarten verabreicht.

Nichts ist übrigens leichter, als die Tiere, die gegen das Gift der Cobra immunisiert sind, dahin zu bringen, große Dosen der Gifte von Lachesis, von Crotalus, von Vipera russelii, von Hoplocephalus und von Pseudechis zu vertragen. Es gelingt in einigen Monaten Sera zu erhalten, welche gegenüber diesen verschiedenen Schlangengiften sich sehr wirksam erweisen.

Indem ich zur Gewinnung von Antitoxin Pferde benutzte, habe ich mittels meines Verfahrens ein polyvalentes Serum hergestellt, das imstande ist, die lokalen Erscheinungen seitens des Viperngiftes zu verhindern und in vitro seine koagulierenden und proteolytischem Wirkungen auf das Blut aufzuheben.

So groß auch die Gefälligkeit zahlreicher Personen gewesen ist, die mir während der 15 Jahre meiner Tätigkeit auf diesem Gebiete ihre sehr verdankenswerte Hilfe haben angedeihen lassen, ist es mir trotzdem unmöglich gewesen, einen genügenden Vorrat von Schlangengift verschiedener Herkunft zu beschaffen, um jedes Land nach seinen besonderen Bedürfnissen mit den nötigen Quantitäten polyvalenter Sera zu versorgen. Ich habe mich daher darauf beschränken müssen, in erster Linie Antineurotoxin darzustellen, ein Vorhaben, das mir auch vollauf gelungen ist, dank der freigebigen Zuweisung reichlicher Vorräte von Cobra- und Bungarusgift seitens der Regierung von Französisch-Indien und seitens meiner Schüler und Freunde, die gegenwärtig die kolonialen Laboratorien in Indochina leiten.

Übrigens sind seither in Bombay und Kassauli (Englisch-Indien), in Sidney (Australien), in Sao Paulo (Brasilien) und in Philadelphia (Vereinigte Staaten) serotherapeutische Institute entstanden und die regionäre Versorgung jedes Landes mit spezifischem oder polyvalenten Serum bereitet heutzutage keine besonderen Schwierigkeiten mehr.

Ohne Zweifel werden noch andere Institute erstehen, um eine Methode der Krankheitsbekämpfung zu verbreiten, deren segensreiche Wirksamkeit klar zutage liegt und ihre Ausübung allen denjenigen zur Pflicht zu machen, welchen die menschliche Wohlfahrt am Herzen liegt.

Neutralisation des Giftes durch das Antitoxin.

Trotz der wichtigen Arbeiten, die im Laufe der letzten Jahre über die Beziehungen zwischen den Toxinen und ihren Antitoxinen erschienen sind, wissen wir noch immer nicht, ob bei der Mischung dieser Substanzen eine chemische Verbindung entsteht, die zur Bildung eines neuen Körpers führt, der andere Eigenschaften als seine beiden Komponenten besitzt, oder ob bei diesem Prozesse die beiden Substanzen sich nur einfach aneinander lagern und dabei ihre besonderen Eigentümlichkeiten beibehalten.

Von allen toxischen Albuminoidsubstanzen, welche Antitoxine zu bilden vermögen, erscheinen die Schlangengifte als die geeignetsten Körper, um uns bestimmte Anhaltspunkte zur Lösung dieser Frage zu bieten. Abgesehen davon, daß die Beschaffung beträchtlicher Mengen von Schlangengift verhältnismäßig leicht ist, und daß sich das Gift im trockenen Zustande jahrelang aufbewahren läßt, ohne in seiner Giftigkeit eine merkliche Einbuße zu erleiden, bietet es noch den großen Vorteil, thermischen Einflüssen zu widerstehen und durch gewisse Reagenzien, wie z. B. schwache Säuren und Alkohol, gegenüber welchen die anderen Toxine sich als besonders empfindlich zeigen, nicht verändert zu werden.

Schon im Jahre 1895 hatte ich gezeigt, daß, wenn man in vitro Schlangengift und antitoxisches Serum in bestimmten Verhältnissen zusammenbringt und die Mischung während einer halben Stunde bei 68° erwärmt, die Einverleibung dieses erhitzten Gemisches die Tiere, wenn auch mit einer merklichen Verzögerung, in gleicher Weise tötet, als wenn man ihnen das Gift allein eingespritzt hätte. Daraus mußte man schließen, daß das antitoxische Serum das Toxin, dem es beigemengt ist, nicht zerstört. Man wurde somit zu der Annahme geführt, daß bei der Vermengung beider Substanzen keine chemische Verbindung gebildet wird, und daß die Wirkungen des Serums sich einzig darauf beschränken, parallel mit der schädigenden Wirkung des Toxins in entgegengesetzter Richtung seinen Einfluß zu entfalten, um die Giftwirkung zu paralysieren; die Annahme aber, daß in dem Gemenge Serum + Gift eine chemische Verbindung entsteht, würde sich nur mit der Vorstellung vertragen, daß diese Verbindung eine leicht dissoziierbare sei.

C. J. Martin und Cherry[28] haben bei der Wiederholung dieser Versuche gefunden, daß das Experiment gelingt, wenn man die Mischung Gift + Antitoxin 10 Minuten nach der Herstellung erhitzt, daß aber die Wiedergewinnung des Toxins nicht mehr gelingt, wenn die Erwärmung erst nach 20 oder 30 Minuten vorgenommen wird.

J. Morgenroth[29] hat in diese Frage Licht gebracht, indem er nachwies, daß, wenn man zu der atoxischen Verbindung Gift + Antitoxin eine kleine Menge Salzsäure hinzufügt, das Gift wieder die Fähigkeit erlangt, eine Verbindung mit dem Lecithin einzugehen und ein hämolysierendes Lecithid zu bilden (P. Kyes), wogegen bei Gegenwart von antitoxischem Serum allein ohne Zusatz von Salzsäure die Verbindung von Lecithin + Gift = Lecithid nicht entstehen könne. In einer anderen Arbeit hat J. Morgenroth gezeigt, daß die Verbindung Gift + Antitoxin, die während 30 Minuten bei 100° erhitzt wurde, durch eine schwache Ansäuerung mittels Salzsäuredie Hälfte ihres Neurotoxins wieder gewinnen kann.

Ich habe jüngst gemeinsam mit L. Massol das Studium dieser Er-

scheinungen und die Erforschung der verschiedenen Eigenschaften der atoxischen Verbindungen Serum + Gift wieder aufgenommen. Da es wahrscheinlich ist, daß die anderen bakteriellen, pflanzlichen oder tierischen Toxine mit Bezug auf ihre spezifischen Antitoxine sich nicht anders verhalten als die Schlangengifte, so darf man hoffen, daß eine genaue Kenntnis der Verbindungen eines dieser Körper gestatten wird, die Gesetze, welche ihre Beziehungen regeln, leichter ergründen zu können.

Zunächst haben wir festgestellt, daß die tödlich wirkende Substanz des Cobragiftes in 50proz., ja sogar in 80proz. Alkohol (Gay Lussac) löslich ist; das Antitoxin hingegen ist in Alkohol nicht löslich und wird sogar durch kurz dauernde Einwirkung desselben zerstört.

Wird aber das Giftgemisch vorher mit Antitoxin behandelt, so wird es gegenüber dem 80proz. Alkohol widerstandsfähig.

In ähnlicher Weise wirkt die Erhitzung: während das Antitoxin allein bei 68° zerstört wird, zeigt es sich, daß, wenn man das Antitoxin vor der Erwärmung dem Gifte, das eine hohe Wärmeresistenz besitzt, beifügt, diese Mischung noch bis auf 75° thermostabil bleibt. Bei dieser Temparatur wird, wenigstens was das von uns untersuchte Serum betrifft, die atoxische Verbindung Serum + Gift zum Teil dissoziiert und das zum Teil frei gewordene Gift geht in die Lösung über. Die Existenz des freien Giftes kann durch die Tierimpfung nachgewiesen werden.

Umgekehrt wird in Gegenwart der meisten freien mineralischen und organischen Säuren und unter dem Einfluß der Erwärmung bei 72° das Antitoxin der atoxischen Verbindungen Serum + Gift wieder thermolabil und das Gift in Freiheit gesetzt. Das Gift wird durch das Antitoxin nicht zerstört und läßt sich aus der Mischung fast vollständig wieder gewinnen.

Man muß also annehmen, daß die atoxische Verbindung Serum + Gift Eigenschaften besitzt, welche sich von denjenigen ihrer Komponenten deutlich unterscheiden, und daß diese Verbindung des Giftes mit dem Antitoxin dissoziierbar ist.

Einfluſs der Quantität des injizierten Serums und der Zeit, innerhalb welcher die Behandlung nach dem Bisse erfolgt.

Ich habe weiter oben angegeben, daß das antitoxische Serum eine solch kräftige Schutz- und Heilwirkung besitzt, daß es den Tieren in wenigen Minuten eine vollständige Unempfänglichkeit gegenüber den stärksten neurotoxischen Giften, wie das Gift der Naja und des Bungarus, zu verleihen vermag.

Andererseits habe ich festgestellt, daß die für die passive Immunisierung bzw. für die Heilung der Tiere notwendige Menge antitoxischen Serums um so größer sein muß, je empfänglicher die betreffenden Tiere für das Schlangengift sind.

Wenn man mit Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen experimentiert, so zeigt sich, daß, um z. B. eine Maus von 25 g gegen die Einverleibung von 0,05 mg Schlangengift, einer für dieses Tier zehnfach tötlichen Dosis, zu schützen, präventiv 0,75 ccm Serum injiziert werden müssen, während 0,20 ccm Serum ausreichen, um eine Dosis von 0,05 mg Gift zu neutralisieren, wenn das Gift und das Serum vor der Einspritzung in vitro zusammengebracht wurden.

Für das Meerschweinchen findet man desgleichen, daß die Serummenge, welche bei präventiver Anwendung erforderlich ist, um gegen die zehnfach tödliche Giftdosis zu schützen, doppelt so groß ist, als diejenige Menge, die in vitro die zehnfache tödliche Giftdosis unschädlich zu machen vermag.

Wenn man den Tieren zuerst das Gift injiziert, und zwar in Dosen, welche gleichschwere Kontrolltiere innerhalb 2—3 Stunden töten, und 15 Minuten darauf die Seruminjektion folgen läßt, so sieht man, daß die lebensrettende Serummenge ungefähr dreimal größer ist als diejenige, welche in vitro das Gift neutralisiert.

Außerdem zeigt sich, daß die kurative Serumdosis, die für ein mit Schlangengift intoxiziertes Tier erforderlich ist, im umgekehrten proportionalen Verhältnis zu seinem Körpergewichte steht.

In dieser Beziehung sind die von meinem Mitarbeiter Guerin am Institut Pasteur in Lille vorgenommenen Versuche an Hunden sehr instruktiv. Ein Hund von 12 kg, welcher 9 mg Schlangengift (eine Dosis, die gleichschwere Kontrolltiere sicher in 5—7 Stunden tötet), erhält, erholt sich vollkommen, wenn ihm 2 Stunden nach der Giftinokulation subkutan 10 ccm Serum injiziert werden.

Findet die Behandlung erst 3 Stunden nach der Injektion des Giftes statt, so müssen dem Tiere, wenn ein tödlicher Ausgang verhütet werden soll, 20 ccm Serum verabreicht werden. Jenseits dieser Frist ist der Tod unabwendbar, weil die Zentren der Medulla schon ergriffen sind und die Lähmung der Respirationsmuskeln sich bereits geltend zu machen beginnt.

Aus diesen Tatsachen ist folgendes zu ersehen.

1. Die Menge des Serums, welche erforderlich ist, um die Vergiftung der Tiere durch eine gleichbleibende Giftdosis zu verhindern, muß um so größer sein, je empfänglicher für das Gift das betreffende Tier ist.

2. Bei derselben Tierart und derselben Giftdosis ist die zur Verhütung der Vergiftung erforderliche Serummenge um so größer, je später der therapeutische Eingriff stattfindet.

Man begreift daher, daß ein 60 kg schwerer Mensch, der von einer Schlange gebissen wurde und dem, wie ich annehmen will, bei dieser Gelegenheit eine Giftmenge inokuliert wurde, die 20 mg Gift im trockenen Zustande entspricht (die mittlere Menge, welche eine Naja mittels eines Bisses einzuverleiben vermag) als lebensrettende Dosis nur so viel antitoxisches Serum bedarf, als erforderlich ist, um jene Giftmenge zu neutralisieren, welche die untertödliche Dosis übersteigt.

Nehmen wir z. B. an, dieser 60 kg schwere Mensch sei durch 0,014 mg Najagift tödlich vergiftet. In diesem Falle wird man soviel Serum injizieren müssen, als nötig ist, um 20—40, d. h. 0,006 mg Gift zu neutralisieren; es müssen also, wenn die Seruminjektion sofort nach dem Bisse erfolgt und 1 ccm des betreffenden Präparates in vitro 1 mg Gift neutralisiert, 6 ccm Serum eingespritzt werden.

Selbstverständlich wird man kleinere Quantitäten anwenden, wenn das Serum ein hochwertigeres ist, oder größere, wenn die Behandlung erst spät erfolgt, oder wenn vermutet wird, daß bei dem Bisse größere Giftmengen eingebracht wurden.

Das ist der Grund, warum in praxi sehr geringe Serummengen ausreichen, um die natürliche Widerstandskraft eines Menschen oder eines

großen Tieres zu erhöhen und daß meistens für kurative Zwecke 10 bis 20 ccm Serum genügen.

Der klinische Beweis dafür ist übrigens durch die sehr zahlreichen Beobachtungen erbracht, welche im Laufe der letzten Jahre in der wissenschaftlichen Literatur aller Länder veröffentlicht wurden.

Litteratur.

[1] BOULENGER, G. A., Catalogue of Snakes. British Museum, London, vol. III, 1896.
[2] CALMETTE, A., Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Vol. 1, Paris 1907, Masson édit.
[3] NOGUCHI, H. Rockefeller Institute for med. research. New-York 1906.
[4] MADSEN, TH. und NOGUCHI, H., Communications de l'Institut sérothérapique de l'Etat Danois. T. I, 1906, Copenhague.
[5] CALMETTE, A. et MASSOL, L, Annales de l'Institut Pasteur, déc. 1907.
[6] NOC, Annales de l'Institut Pasteur, juin 1904.
[7] LAMB, G., Indian med. Gazette, dec. 1901.
[8] STEPHENS, W., Journ. of Path. and Bact. 1899—1900.
[9] FLEXNER, S. et NOGUCHI, Journ. of exp. med., 17 mars 1902.
[10] CALMETTE, A., Comptes-rendus Acad. des Sciences, Paris, 16 juin 1902.
[11] PHISALIX, Société de Biologie, No. 27, 1902.
[12] PRESTON, KYES und HANS SACHS, Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 38—39, 1903, Nr. 2—4, Nr. 42—43.
[13] NOC, Annales de l'Institut Pasteur, 1904, p. 387.
[14] FLEXNER et NOGUCHI, Univ. of Pennsylv. Bull., nov. 1902.
[15] DELEZENNE, Comptes-rendus Acad. des Sciences, 11 août 1902.
[16] LANNOY, Thèse de doct. ès-sciences, Paris, No. 1138, 1903.
[17] SIMON FLEXNER et NOGUCHI, Univ. of Pennsylv. Bull., juillet—août 1903.
[18] GOEBEL, Ann. soc. med. de Gand, 1905, fascic. 3.
[19] WEHRMANN, Annales de l'Institut Pasteur, 1898.
[20] FÉRÉ, CH., Soc. de Biol., 11 janvier 1896.
[21] CARRIÈRE, Annales de l'Institut Pasteur, 1898, p. 435.
[22] CHATENAY, Thèse, Paris 1894.
[23] SEWALL, Journ. of Physiol., 1887. T. VII, p. 203.
[24] KAUFMANN, Les Vipères de France, 1889, p. 136.
[25] CALMETTE, A., Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 181.
[26] FRASER, British med. Journ., 15 juin 1895.
[27] MARTIN, C. J. et CHERRY, Proc. of the Roy. Soc., 1898, vol. 63.
[28] MORGENROTH, J., Berl. klin. Woch., 1905, No. 50.

III.

Fortschritte der Toxinlehre.

Von

Dr. Ernst Přibram,

Assistent am k. k. serotherapeutischen Institut in Wien.

I. Allgemeiner Teil.

Zur Zeit des Erscheinens der Hauptbände dieses Handbuches (1903) begann man bereits tieferen Einblick zu gewinnen in die eigenartigen, komplizierten biologischen Vorgänge welche durch das Studium der pathogenen Mikroorganismen und ihrer Stoffwechselprodukte und der gegen sie gerichteten Abwehrreaktionen der höher organisierten Lebewesen aufgedeckt worden waren. Durch die zahlreichen Analogien, welche die Kolloidchemie, angeregt durch die biologische Forschung während der letzten 5 Jahre gebracht hat, wurden die bei der Agglutination, Präzipitation und wohl auch Bakteriolyse und Hämolyse beobachteten Vorgänge dem Verständnis näher gerückt. Ebenso haben wir auch in jene Vorgänge, welche sich bei der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin abspielen, einen viel klareren Einblick gewonnen, und für den scheinbar sehr komplizierten Neutralisierungsvorgang ließ sich mit Hilfe mathematischer Ausdrücke zeigen, daß er wenigstens zum Teil durch den jeweiligen Gleichgewichtszustand der reagierenden Materien beherrscht wird und den allgemein gültigen Gesetzen der Massenwirkung gehorcht. Selbst unsere Anschauungen über die intimen Vorgänge, welche sich im Tierkörper abspielen und das »Werden« der Immunkörper betreffen, sind seit jener Zeit nicht stehen geblieben. Unbestritten bleibt nach wie vor das Verdienst Ehrlichs, exakte Untersuchungsmethoden für die Behandlung dieser schwierigen Probleme ausgearbeitet zu haben, unbestritten sein Verdienst, durch eine vorzügliche Terminologie scharf umschriebene Begriffe in diese junge Wissenschaft eingeführt zu haben, und unerschüttert bleiben die Grundlagen des geistvollen Gebäudes, das er zur Erklärung der Antitoxinproduktion aufgerichtet hat. Wenn trotzdem vieles heute prinzipiell anders erklärt werden muß, so bilden seine mühevollen Arbeiten und die daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen auch heute noch den Ausgangspunkt zur Erforschung einer Reihe für die Physiologie und Pathologie wichtiger Tatsachen.

Die Jahre 1902 und 1903 brachten die ersten Arbeiten, welche die bis dahin geltende Ansicht von der Reaktion der Immunkörper mit ihren Antigenen (vgl. Bd. I, S. 358—372) einer scharfen Kritik unterzogen, wobei ein Teil der Autoren (Arrhenius und Madsen[1]), Ehrlichs Vorstellungen folgend, diese Reaktion als chemischen Vorgang auffaßte, andere (Bordet[2], Zangger[3], Landsteiner[4], Biltz[5] u. a. m.) unter Hinweis auf weitgehende Analogien in der Kolloidchemie eine physikalisch-chemische Behandlung der Frage in den Vordergrund stellten*). Es kann heute wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die letztere Anschauungsweise besser geeignet ist, das Verständnis einer Reihe von Erscheinungen zu erleichtern, welche vordem der Deutung unzugänglich waren. Immerhin dürfen wir nie außer acht lassen, daß physikalische Zustandsänderungen der Kolloide oft chemischen Veränderungen parallel gehen (Duclaux[11]), namentlich dann, wenn Kolloide mit Elektrolyten reagieren (Ausflockung). Bei der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin haben wir es auf der einen Seite zweifellos mit einer Substanz zu tun, die ausgesprochenen Kolloidcharakter aufweist (Antitoxin), auf der anderen Seite mit dem Toxin, das neben kolloidalen Eigenschaften auch solche aufweist, die es den Kristalloiden nähert**). Da nach Duclaux's Untersuchungen der Kolloidzustand alle anderen Eigenschaften, speziell die chemischen, stark zurückdrängt, ist es möglich, daß auch bei den Toxinen der Kolloidcharakter maßgebend ist. Dafür spricht unter anderem die Tatsache, daß dieselben Substanzen, welche Kolloidsuspensionen ausflocken, in relativ gleichem Maße Toxin abschwächen oder zerstören, wobei chemisch einander nahestehende Substanzen ganz verschiedene Wirkungen zeigen können (eigene Versuche). Hier tritt zweifellos der Suspensionscharakter der Toxine stark in den Vordergrund. Auf eine Reihe anderer Beobachtungen, teils neueren, teils älteren Datums, die in ähnlicher Weise gedeutet werden müssen, kommen wir später wiederholt zurück (vgl. z. B. die Beobachtungen von Grassberger und Schattenfroh[14]).

Um das Verständnis für die Wandlungen, welche die Ansichten von der Reaktion des Toxins mit dem Antitoxin in den letzten 5 Jahren gemacht hat, zu erleichtern, sollen nach einer kurzen Rekapitulation der von Ehrlich und seinen Mitarbeitern festgestellten Tatsachen und der

---

*) Zangger, einer der ersten, der darauf hinwies, daß alle Reaktionen der Immunkörper in erster Linie als Funktionen ihres Kolloidzustandes aufzufassen sind, begründet diese These folgendermaßen: 1. Ihre Reaktionskurven sind alle viel genauer mit den Absorptionskurven zu vergleichen, als mit den Reaktionskurven der reinen Chemie. — 2. Beeinflußt die Zeit der Zusätze (bzw. die Fraktionierung) das Endresultat wesentlich (Buchner[6], Bordet[2], v. Dungern[7], Sachs[8] usw.) — 3. Verändern alle Beeinflussungen, die Kolloidzustände beeinflussen, vollständig parallel die Wirksamkeit der Antikörper (Elektrolyte, elektrische Schläge, konvektiver Transport, Licht usw.) — 4. Die Wirksamkeit ist an gewisse optimale Konzentrationsgrenzen gebunden (spezifische Agglutinine und Präzipitine). — 5. Als indirekter Analogiebeweis muß auch der Vergleich mit den Fermenten gelten (vgl. Roux und Yersin[9], Zangger[3], Pfeiffer[10]. — 6. Der Kolloidalzustand drängt im allgemeinen die chemischen Eigenschaften, die Reaktionsfähigkeit, stark in den Hintergrund.

**) Vgl. Zangger, l. c. S. 240. Bei den Toxinen finden sich einige Momente, die sie etwas vom Suspensionscharakter entfernen und der Lösung nähern; rein physikalisch gehören zu diesen Eigenschaften die relativ gute Dialysierbarkeit (v. Calcar[12]) und die Verteilung im Organismus. Außer den allgemeinen Eigenschaften sprechen einige experimentelle Daten bei Tetanotoxin dafür: z. B. die große Löslichkeit in Betain, während andererseits die Adsorption durch frisches überhitztes Karminpulver mehr auf Kolloideigenschaft deutet (Rehns[13]).

von dieser Schule gegebenen Deutungen (vgl. Bd. I, S. 358 ff.) die Resultate der von Arrhenius und Madsen ausgeführten Rechnungen und daraus gezogenen Schlußfolgerungen (vgl. Ergänzungsbd. I, S. 309 bis 316) zusammengefaßt werden. Gleichzeitig wollen wir sie auf Grund des vorliegenden Materials diskutieren und sehen, wie sie sich mit der physikalisch-chemischen Anschauungsweise in Einklang bringen lassen, und wie gerade jene Fragen, zu deren Beantwortung die chemischen Theorien nicht ausreichen, mit Hilfe der Annahme kolloidaler Reaktionen viel von ihrem rätselhaften Charakter verlieren. Ehrlich stellte durch seine exakten Untersuchungen bekanntlich fest, daß ein Teil Toxin durch einen Teil Antitoxin, zwei Teile Toxin durch zwei Teile Antitoxin usf., abgesättigt werden, und folgerte daraus, daß die Bindung nach Art einer chemischen Reaktion, also in konstanten stöchiometrischen Verhältnissen ablaufen müsse. Bei Fortsetzung seiner Untersuchungen fand er aber, daß dieses Gesetz der multiplen Proportionen nicht mehr gilt, sobald man einen Überschuß des Toxins mit einer nicht neutralisierenden Antitoxinmenge versetzt. Bei dieser Versuchsanordnung ergab sich, daß die Mischung mehr Toxineinheiten eingebüßt hatte, als nach dem obigen Gesetze zu erwarten war. Ehrlich machte deshalb die Annahme, daß in den verwendeten Lösungen verschiedene Toxine*) vorhanden seien, welche sich dadurch voneinander unterscheiden, daß die einen mehr, die anderen weniger Antitoxin zu binden vermögen (vgl. Bd. I, l. c.). Diese Annahme ist nach Arrhenius und Madsen unrichtig, da bei steigender Antitoxinmenge die Giftigkeit der Mischung nicht sprungweise, sondern kontinuierlich abnimmt. Trägt man die Giftigkeitsabnahme auf einem Koordinatensystem auf (die Antitoxinmengen auf der Abszisse, die Giftigkeit auf der Ordinate, vgl. auch Gruber und v. Pirquet [15]), so erhält man eine Kurve, welche eine weitgehende Ähnlichkeit mit jener zeigt, die das Gleichgewicht zwischen einem teilweise dissoziierten Körper und seinen Dissoziationsprodukten darstellt. Der Schluß, zu dem wir berechtigt sind, lautet: Die einzelnen Abschnitte der erhaltenen Kurve sind der Ausdruck für den Gleichgewichtszustand, der bei dem gegebenen Mengenverhältnis von Toxin und Antitoxin in der Mischung besteht. Arrhenius und Madsen gingen aber weiter, und folgerten, daß die Verbindung von Toxin und Antitoxin nach dem Muster einer chemischen Reaktion verlaufe, d. h., daß sich ein Molekül Toxin mit einem Molekül Antitoxin zu zwei Molekülen vereinige. (Über die Ableitung der Formeln und nähere Details vgl. Ergänzungsbd. I, S. 311—314.) Schon aus den ersten Arbeiten von Arrhenius und Madsen läßt sich ersehen, daß diese Annahme nicht zu Recht besteht, da sie selbst bei der Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit zu Zahlen gelangen, welche unabhängig sind von der von vornherein in der Mischung befindlichen Antitoxinmenge (vgl. Ergänzungsbd. I, S. 312 Anmerkung und S. 315). Der dort erwähnte Widerspruch zwischen theoretischen Überlegungen und praktischen Befunden läßt sich bei genauerer Betrachtung leicht erklären: Das Guldberg-Waagesche Massenwirkungsgesetz gilt nicht nur für chemische, sondern auch für physikalische Zustandsänderungen (Zangger, Bredig [16]). Es haben z. B.

*) Nur die Annahme mehrerer Gifte aus dem hier besprochenen Grunde ist heute nicht mehr aufrecht zu erhalten. Ehrlichs übrigen Beweise [18] für das Vorhandensein des sogenannten »Toxons« im Diphtheriegift (jener Komponente, welche Lähmungserscheinungen hervorruft), erfährt durch die hier angeführte Betrachtungsweise keine Beeinträchtigung.

die Absorptionskurven der Kolloide in ihren mittleren Abschnitten dieselbe Form wie die erwähnten Gleichgewichtskurven in teilweise dissoziierten Lösungen (BILTZ[5]). Die Rechnung gilt also nur für einen bestimmten Zeitabschnitt, und zwar für jenen, in welchem der Prozeß noch reversibel ist. Sobald man aber die Reaktionsgeschwindigkeit in verschiedenen Zeitabschnitten empirisch berechnet, stellt sich heraus, daß die anfänglich zugesetzte Antitoxinmenge für die Reaktionsgeschwindigkeit nicht in Betracht kommt, sondern die Reaktionsgeschwindigkeit in einem gegebenen Augenblick lediglich von der Toxinmenge abhängig ist und von der im betreffenden Moment gebundenen Toxin-Antitoxinmenge. Mit anderen Worten: kleine Antitoxinmengen haben nach entsprechend langer Zeit dieselbe Wirkung wie größere. Diese Abhänigg-keit der Reaktion von der Zeit ist charakteristisch für kolloidale Reaktionen.

Noch einen anderen Anhaltspunkt für den Kolloidcharakter der Reaktion können wir aus den Arbeiten MADSENS entnehmen. MADSEN und WALBUM[17] suchten die Dissoziierbarkeit eines neutralen Gemisches von Toxin-Antitoxin durch Diffusion in Gelatine nachzuweisen. Sie geben dabei ausdrücklich als Bedingung für das Gelingen des Versuches an, daß er mit frischen Toxin-Antitoxingemischen angestellt werden muß, da der Versuch mit länger aufbewahrten Mischungen nicht gelingt. Es ist hier überhaupt fraglich, ob bei dem Experiment eine Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin zur Zeit des Diffusionsversuches eingetreten ist. Man muß sich nur die Prüfungsmethode des neutralen Gemisches vergegenwärtigen: die Mischung wird einem Meerschweinchen unter die Haut eingespritzt, kommt also unter die für die Vereinigung günstigsten Bedingungen (37° Körpertemperatur!) und hat viele Stunden Zeit zur Reaktion. Der Diffusionsversuch hingegen wurde bei möglichst niedriger Temperatur (2—3°!) aufgestellt, und gelingt schon nach kurzer Reaktionszeit und bei Körpertemperatur nicht mehr. Es ist eben der anfangs reversible Prozeß irreversibel geworden. (Vgl. NERNSTS[19] Ausführungen in der Diskussion zum Vortrage von ARRHENIUS in der XI. Versammlung der deutschen Bunsengesellschaft.)

Als einer der wichtigsten Einwände EHRLICHS[18] und seiner Anhänger (v. DUNGERN[7], MORGENROTH[20], SACHS[8]) gegen die Theorie von ARRHENIUS und MADSEN wurde mit Recht das sogenannte DANYSZsche Phänomen (vgl. Ergänzungsbd. I, S. 317) herangezogen. Es besteht darin, daß das Endresultat der Toxinneutralisation variiert, je nachdem, ob das ganze Toxin auf einmal zum Antitoxin zugesetzt wird, oder in einzelnen Fraktionen nacheinander. Bei Anstellung und Deutung des Versuches ist auf einige Einzelheiten zu achten: die Toxinzusätze dürfen nicht allzu rasch hintereinander folgen, und das Antitoxin muß im Überschuß über die im ersten Gemisch vorhandene Toxinmenge zugesetzt werden. Je größer dieser Überschuß, desto größer ist der Endeffekt. Ist die Antitoxinmenge der ersten Toxinfraktion nicht mindestens äquivalent, so tritt das Phänomen überhaupt nicht auf. Dabei kommt es lediglich auf die Mengenverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin an, nicht aber auf die Flüssigkeitsmenge (»Verdünnung«), in welcher die Mischungen angelegt werden. Der Effekt nimmt mit der Zeit zu, welche man zwischen dem Zusatz der beiden Fraktionen verstreichen läßt. Die Toxizität der Mischung steigt anfangs mit steigender Temperatur (0° bis 20°), sinkt aber wieder bei Erwärmen über 20° (bis 37°). Nach Zusatz der zweiten Fraktion nimmt die anfängliche abnorme Toxizität der Mischung all-

mählich ab, um schließlich ganz zu verschwinden. Die Versuche gelingen außer mit Ricin und Antiricin (Danysz[21]), auch mit Diphtherietoxin (v. Dungern[7]), Tetanolysin (Sachs[8]), Lab (Sachs[8]), und ihren entsprechenden Antikörpern, endlich auch mit Trypsin und normalem Serum, das bekanntlich antitryptische Wirkung hat (Levaditi[22]), dagegen nicht mit Kobragift (Sachs). »Fraktionierter Antitoxinzusatz« hat nach Arrhenius und Madsen keine merkliche Wirkung auf den Endeffekt, nur Danysz gibt an, eine schwache Wirkung des fraktionierten Zusatzes von Antiricin zu Ricin bemerkt zu haben. — Arrhenius und Madsen suchen das erwähnte Phänomen in folgender Weise zu erklären: »Der Effekt beruht auf einer langsamen molekularen Veränderung in dem Antitoxin, das vom Toxin nicht gebunden ist .... Durch die rückläufige Reaktion der Reaktionsprodukte können immer neue Mengen Toxin frei werden und das umgewandelte Antitoxin binden. Die neue Reaktion zwischen verändertem Antitoxin und Toxin ist vollständiger als die Hauptreaktion zwischen diesen Substanzen, die während der ersten Zeit vorwiegt.« In ähnlicher Weise sucht Arrhenius später auch den obenerwähnten Diffusionsversuch Madsen's zu deuten. Es gibt nun allerdings in der Chemie derartige Fälle, in welchen bei Vereinigung zweier Verbindungen sich zunächst ein instabiles, eventuell reversibles Zwischenprodukt bilden kann, das sich dann in das stabile, irreversible Endprodukt umlagert (Ehrlich erwähnt in der zitierten Diskussion zum Vortrage von Arrhenius das Beispiel von Benzaldehyd und Anilin), doch sind derartige Prozesse doch wohl außerordentlich selten im Vergleich zu den Erscheinungen in der kolloidalen Chemie (Adsorptionserscheinungen z. B.!), wo eine allmähliche Verfestigung nach dem besprochenen Typus zur Regel gehört. Auch die meisten der obenerwähnten Bedingungen für den positiven Ausfall des Versuches sprechen für eine Kolloidreaktion (Einfluß des Antitoxinüberschusses, der Zeit zwischen dem Zusatz der beiden Fraktionen der Temperatur), besonders aber spricht dafür die von Levaditi[22] mitgeteilte Tatsache, daß Trypsin mit normalem Serum in gleicher Weise reagiert.

Während in den obenbesprochenen Versuchen die Toxizität der Toxin-Antitoxinmischung nach fraktioniertem Zusatz von Toxin geprüft wurde, liegen auch bemerkenswerte Angaben vor, welche den Antitoxingehalt derartiger Gemische berücksichtigen. Pick und Schwoner[23] haben Diphtherieimmunsera mit kleinen Dosen von Toxin versetzt, und dann auf ihren Antitoxingehalt geprüft, wobei sich herausstellte, daß verschiedene Sera ein ganz verschiedenes Verhalten aufweisen, indem bei den einen die zugesetzte Toxinmenge nur die äquivalente Antitoxinmenge absättigt, während bei den anderen durch den gleichen Toxinzusatz desselben Toxins eine viel größere Antitoxinmenge (bis zu 50%) dem Nachweis entzogen wird. Die Versuche wurden zum Teil mit Mischungen angestellt, in welchen doppelt soviel Antitoxin als Toxin vorhanden war (»einfach überkompensierte Gemenge«), zum Teil mit solchen, welche die acht- bis zehnfache Toxinmenge enthielten (»mehrfach überkompensierte Gemenge«). Es ist dabei gleichgiltig, ob man das Gemenge sofort nach dem Toxinzusatz untersucht, oder ob man es vor der Auswertung auf seinen Antitoxingehalt kürzere oder längere Zeit aufbewahrt. Das Endresultat hängt bloß von der Beschaffenheit des verwendeten Immunserums ab und ist unabhängig von dem angewendeten Toxin. Meist ließen sich in jenen Immunseris, welche etwa 150 bis 250 Antitoxineinheiten im Kubizentimenter enhalten, nach Zusatz

einer nicht neutralisierenden Toxinmenge so viel Antitoxineinheiten nachweisen, als nach Abzug der durch den Toxinzusatz abgesättigten zu erwarten war. (Die Autoren nennen solche Sera »toxostabil.«) Hochwertige Sera pflegen durch den Toxinzusatz in ihrer Wirksamkeit viel stärker beeinträchtigt zu werden, als es dem Zusatze entspricht, sie erwiesen sich meist als »toxolabil«. Der Verlust an Antitoxineinheiten ist dabei durchaus kein geringer, er wechselt sehr nach der Art des verwendeten Immunserums, und schwankt bei den von Pick und Schwoner untersuchten Seris zwischen 16% und 50% des gesamten Antitoxingehaltes. In der Mehrzahl der Fälle betrug er etwa 40%. Die Größe des Verlustes ist ganz unabhängig von der Wertigkeit des verwendeten Serums, auch unabhängig vom Verhältnis des Toxingehaltes zum Antitoxingehalt der Mischung, da bei Gemengen, welche doppelt so viel Antitoxin als Toxin enthalten, der gleiche Prozentsatz des Antitoxins dem Nachweis entzogen wird, wie bei zehnfach überkompensierten Gemengen. Der absolute Verlust des Antitoxins hängt also ab: 1. von der Natur des Serums, 2. von der absoluten Menge des verwendeten Antitoxins. Auf ähnliche Versuche von Grassberger und Schattenfroh werden wir noch ausführlich zurückkommen.

Pick und Schwoner diskutieren eine Reihe von Möglichkeiten, welche zum Verständnis der von ihnen beobachteten Erscheinung in Betracht kommen können, wobei sie vor allem einiges Gewicht auf den Unterschied zwischen hoch- und niederwertigem Serum legen. Sie erinnern dabei an die Beobachtung des raschen Rückganges hochwertiger Sera kurz nach dem Aderlaß und ihrer geringen Haltbarkeit im Vergleich zu den minderwertigen (Paltauf). Da die Toxolabilität sich mit Zunahme der Wertigkeit keineswegs steigert, sondern nur kleinen Schwankungen ausgesetzt ist, ist die Ursache des Phänomens wahrscheinlich nicht in dem giftneutralisierenden Anteil des wirksamen Körpers zu suchen, sondern vielleicht in irgend einem anderen Bestandteil, der bei der Bildung hochwertigen Antitoxins im Immunserum gleichzeitig entsteht. »Dieser Komplex würde durch Anlagerung des Toxins an das Antitoxin derart beeinflußt werden, daß er das Entstehen einer Art Polymerisation oder andersartigen Umlagerung, durch welche giftbindende Gruppen unwirksam werden, begünstigt.« Zur Erklärung der physikalisch-chemischen Seite des Problems stellten die Verfasser einige Versuche an, durch welche sie das Phänomen der Toxolabilität zu beeinflussen suchten. Sie kamen dabei zu dem Resultat, daß es weder gelingt, durch kurzes Aufkochen der Toxin-Antitoxinmischung, wodurch das Toxin zerstört wird, die Erscheinung der Toxolabilität in toxostabilen Gemengen hervorzurufen, noch auch durch Änderung des kolloidalen Lösungszustandes (Zusatz von Gelatine oder Glyzerin) den Charakter eines Serums zu ändern. Dagegen gelang es, zu zeigen, daß nach partieller Absättigung des Antitoxins mit einer kleinen Toxinmenge eine vorher toxolabile Mischung sich nunmehr wie ein toxostabiles Antitoxin verhält. Der Versuch wurde in der Weise angestellt, daß zu einem hochwertigen (1300 I.-E. in 1 ccm enthaltenden) toxolabilen Antitoxin soviel Toxin zugesetzt wurde, daß theoretisch der zehnte Teil des Antitoxins abgesättigt wurde (also 130 I.-E.). Die Prüfung ergab, daß es sich um ein toxolabiles Serum handelte, daß nur etwa die Hälfte der zu erwartenden I.-E. (513 statt 1170) nachweisbar waren. Nach längerem Stehenlassen (3 Wochen bei Zimmertemperatur) wurde abermals Toxin

zugesetzt (50 T.-E.), und die Mischung wieder auf ihren Antitoxingehalt geprüft. Diesmal war kein Verlust mehr zu verzeichnen, sondern die ganze, noch zu erwartende Antitoxinmenge wurde wiedergefunden. Schließlich sei noch erwähnt, daß neutrale Mischungen von Toxin und toxolabilem Antitoxin nicht etwa durch Antitoxinverlust mit der Zeit toxisch werden, sondern, wie ja auch aus den eingangs erwähnten Tatsachen zu erwarten ist, neutral bleiben. Wissen wir ja doch, daß sogar toxische, durch fraktionierten Zusatz von Toxin gewonnene Gemische mit der Zeit durch vollständigere Reaktion der miteinander reagierenden Komponenten atoxisch werden.

Einen sehr interessanten Einblick in die komplizierten Verhältnisse, welche bei der Reaktion eines Toxins mit seinem Antitoxin zustande kommen können, gewähren die ausführlichen Untersuchungen von Grassberger und Schattenfroh[14] über die Eigenschaften der Gemische des Rauschbrandgiftes mit seinem Antitoxin. Von den nicht minder wichtigen, und namentlich für die Praxis ausschlaggebenden Eigenschaften der Rauschbrandkulturen, welche die Arbeiten derselben Autoren behandeln, soll später die Rede sein. Hier sei vor allem auf eine Eigenschaft des Rauschbrandtoxins hingewiesen, durch welche es sich sehr wesentlich von den von Ehrlich zu seinen Untersuchungen verwendeten Toxinen (Tetanus, Diphtherie) unterscheidet: Es büßt nämlich bei seiner Abschwächung (durch längeres Lagern, Erwärmen, Schütteln usw.) gleichzeitig mit seiner Giftigkeit in ungefähr gleichem Maße auch das Vermögen ein, antitoxisches Serum zu neutralisieren, während bekanntlich die Mehrzahl der bekannten Toxine durch Abschwächung wohl in ihrer Wirksamkeit zurückgehen, ihr Bindungsvermögen für Antitoxin hingegen beibehalten (»Toxoid«-Bildung, Ehrlich). In der richtigen Erkenntnis, daß durch diese Vereinfachung der Verhältnisse für die Beurteilung vieler Fragen über das Bindungsverhältnis zwischen Toxin und Antitoxin Aufschluß gewonnen werden könnte, untersuchten die genannten Autoren Gemische von Giftlösungen mit Antitoxin in den verschiedensten Mischungsverhältnissen (neutrale Gemische, und solche mit Serum-, sowie solche mit Toxinüberschuß) auf ihren Antitoxingehalt, nachdem sie die Gemenge mehr oder minder eingreifenden Prozessen unterworfen hatten, durch welche eine Abschwächung oder Zerstörung des Toxins ohne Schädigung des resistenteren Antitoxins zu erwarten war. Dabei kam den Untersuchern auch die außerordentliche Haltbarkeit des (flüssigen) Serums zustatten, ebenso die Gleichmäßigkeit, mit welcher die Versuchstiere (Meerschweinchen) auf Injektion letaler, krankmachender und unschädlicher Toxine und Toxingemische reagieren. Bevor auf diese Versuche eingegangen werden kann, muß noch einer für das Verständnis wichtigen Erscheinung gedacht werden, welche die Autoren bei der Auswertung ihrer Toxin-Antitoxingemische beobachteten: Behandelt man eine Reihe von Meerschweinchen mit Gemischen, welche bei gleichem Antitoxingehalt absteigende Mengen von Toxin enthalten, so findet man (ähnlich wie bei Diphtherietoxin und Diphtherieheilserum) eine ziemlich breite Zone zwischen dem sogenannten »Glattwert« (d. h. der eben noch ganz unschädlichen Mischung, L_0) und der eben tödlichen Dosis (L_+). Die zwischen diesen beiden Grenzen stehenden Gemenge rufen, je nach ihrer Zusammensetzung, leichtere oder schwerere Erkrankungen der Versuchstiere hervor. Die Differenz zwischen dem Toxingehalt des eben letalen Gemenges und der eben noch unschädlichen Mischung will ich nach dem Beispiele Behrings als »Differential-

wert« des Toxins bezeichnen*). ($L_+ - L_0 = dg$.) Dieser Wert gibt also an, welchen Giftzusatz man zu einer eben erst krankmachenden Toxin-Antitoxinmischung machen muß, um sie in die tödliche Minimaldosis zu verwandeln. Einen ähnlichen »Differentialwert« kann man natürlich erhalten, wenn man die Toxinmengen konstant wählt und die Menge des zugesetzten Serums variiert. Dieser »Differentialwert des Antitoxins« (d_S) gibt an, welche Serummenge zu einem eben tödlichen Gemisch zugesetzt werden muß, damit es den Glattwert erreicht. GRASSBERGER und SCHATTENFROH fanden nun, daß dieser Differentialwert um so größer wird, je schwächer die Giftlösung ist, wobei ganz beträchtliche Differenzen zutage treten. Dabei spielt die Art der Abschwächung keine Rolle, da es gleichgiltig ist, ob man ein abgeschwächtes Toxin (gelagertes, erwärmtes) verwendet, oder eine höhere Verdünnung eines frischen, hochwertigen. So betrug beispielsweise der Differentialwert

ds einer etwa 6 fachen Normalgiftlsg. 0,0025 ccm eines 400 f. Serums ($=110 L_+$)
ds » » 3 » » 0,0015 » » » » »
ds » » $^1/_{10}$ » » 0,004 » » » » »
ds » » $^1/_{50}$ » » 0,002 » » » » »

Diese Verbreiterung der Differentialzone kann zweierlei Ursachen haben: in einer Verschiebung des tödlichen Minimalwertes der Mischung oder in einer Verschiebung der unteren Grenze der Wirksamkeit. Diesbezügliche Untersuchungen zeigen, daß in solchen Gemischen, welche konzentriert hergestellt sind, und nachträglich verdünnt wurden, die zur Erzeugung des Glattwertes nötige Serummenge die gleiche ist, wie bei konzentrierten, unverdünnten Gemischen, daß hingegen zur Neutralisierung der tödlichen Dosis mehr Serum erforderlich ist, als nach der Untersuchung des unverdünnten Ausgangsgemisches zu erwarten wäre. Die Giftigkeit einer solchen Mischung ist also durch hochgradige Verdünnung beträchtlich größer geworden. Die Tatsache, daß konzentrierte Toxin-Antitoxingemische durch Verdünnung toxischer werden als sie ursprünglich waren, ist ein Gesetz, das auch für andere Toxine zu gelten scheint. Eine der ersten Beobachtungen, welche auf einen derartigen Vorgang hinweist, stammt von RÖMER in BEHRING's Laboratorium. RÖMER[24] gibt an, er habe wiederholt Gemische von Tetanustoxin und -antitoxin angetroffen, welche sich in stärkerer Verdünnung giftiger erwiesen als unverdünnt. Z. B. 0,4 ccm einer konzentrierten Tetanustoxin-Antitoxinmischung waren für Mäuse unschädlich, während 0,4 ccm der zehnfachen Verdünnung den Tod der Versuchstiere herbeiführten. MADSEN[25] machte später die gleiche Beobachtung an Botulismustoxin, OTTO und SACHS[26] an dem Hämotoxin des Kreuzspinnengiftes. Die Erscheinung tritt nach Angaben der letztgenannten Autoren nur in relativ frischen Gemengen auf (3stündige Bindung, dagegen nicht mehr nach längerer Vereinigung (24 Std.) Ähnliche Angaben machen GRASSBERGER und SCHATTENFROH. In all diesen Fällen handelt es sich nach übereinstimmender Annahme der Beobachter um eine Wirkung des in der ersten Zeit noch locker gebundenen, durch die Verdünnung dissoziierten Anteiles der Mischung.

*) GRASSBERGER und SCHATTENFROH sprechen unter Benutzung der EHRLICHschen Nomenklatur von einer »Toxon«-Zone. Da der Begriff des Toxons, wie auch aus der hier referierten Arbeit hervorgeht, für das Rauschbrandgift nicht zutrifft, und ausschließlich für die neurotoxische Komponente des Diphtheriegifts reserviert bleiben muß, soll hier in Anlehnung an v. BEHRING der nichts präjudizierende Ausdruck »Differentialzone« gebraucht werden.

Einen ähnlichen Einfluß der Verdünnung beobachteten die Untersucher des Rauschbrandgiftes, wenn sie eine stark verdünnte Toxinlösung auswerteten. Sie bedurften dann nicht allein einer größeren Serummenge zur Erreichung der letalen Minimaldosis, sondern auch einer größeren Serummenge, um den Glattwert zu erreichen. In diesem Falle war also die Differentialzone noch breiter als im vorher besprochenen, da sowohl L_0 als auch L_+ über die Grenzen hinausgeschoben waren, welche die Auswertung der konzentrierten Mischung ergeben hatten. In verdünnten Toxinlösungen reagiert also das Antitoxin in der ersten Zeit nach Herstellung der Verdünnung unvollständiger mit dem Antitoxin als in unverdünnten Giftlösungen. (Vgl. auch Arrhenius und Madsen.) Da die Reaktion bei längerem Lagern eine vollständigere wird, sind wir eigentlich nur berechtigt, von einer beträchtlichen Verlangsamung der Reaktion zu sprechen. Wir sehen also auch hier wieder den für kolloidale Reaktionen so typischen Einfluß der Zeit auf die Bindungsverhältnisse.

Bisher war nur von neutralen Gemischen die Rede, in welchen relativ einfache Verhältnisse vorliegen. Viel schwieriger zu deuten sind Versuche mit unausgeglichenen Gemischen, welche eine der Komponenten (Serum, Toxin) im Überschuß enthalten, sogenannte »Überserum-« und »Übertoxin«-Gemische. Bei der Beurteilung aller hier zu schildernden Beobachtungen sei das für kolloidale Reaktionen geltende Gesetz in Erinnerung gebracht, daß ein Überschuß eines der miteinander reagierenden Kolloide die Reaktion hemmt oder verlangsamt oder richtiger: daß das Optimum der Reaktion bei einem bestimmten Konzentrationsverhältnis der Komponenten liegt (vgl. z. B. den Vorgang bei der Präzipitation, Agglutination). Viele, sonst ganz unverständliche Erscheinungen werden durch diese Betrachtungsweise unserem Verständnis näher gerückt.

Zur Herstellung der Überserumgemische boten sich den Untersuchern des Rauschbrandgiftes zwei Wege dar: Entweder sie konnten von vornherein einen Überschuß von Serum zusetzen, oder sie benutzten die bereits erwähnte Empfindlichkeit des Toxins gegen höhere Temperaturen, durch welche es gleichzeitig mit seiner Wirksamkeit auch die Fähigkeit einbüßt, antitoxisches Serum zu neutralisieren. Versuche mit nicht letalen Übertoxingemischen, welche hier der Kürze halber als »Gemische der Differentialzone« bezeichnet werden sollen (»Toxon«-Gemische, Grassberger und Schattenfroh)*), zeigten, daß ein solches Gemisch, das anfänglich bei Meerschweinchen die ensprechenden Krankheitserscheinungen hervorruft, nach längerem Lagern immer ungiftiger wird und schließlich gar keine Krankheitssymptome mehr erzeugt, also den »Glattwert« erreicht. Zwischen einem solchen »glatt« gewordenen Gemische der Differentialzone und einem von vornherein glatten neutralen Gemische besteht aber ein wesentlicher, aus ihrer Entstehungsweise leicht erklärlicher Unterschied: die tödliche Dosis eines solchen glatt gewordenen Gemisches der Differentialzone wird schon durch einen geringeren Toxinzusatz erreicht als die eines von vornherein glatten, neutralen Gemisches; anders ausgedrückt: Der Differentialwert (*dg*) eines Gemisches der Differentialzone bleibt auch dann kleiner als der eines neutralen, wenn das Gemisch (durch längeres Lagern) glatt geworden ist.

Nicht nur Gemische mit kleineren Toxinüberschüssen (solche der Differentialzone), sondern auch Gemische mit großen Überschüssen an

---

*) Vgl. Anmerkung S. 284.

Toxin (Übertoxingemische) nähern sich im Laufe der Zeit insofern neutralen, als sie nach und nach immer weniger toxisch werden. Analoges gilt von Gemischen mit Überschuß an Antitoxin (Überserumgemischen), in welchen der anfängliche Antitoxinüberschuß sich ebenfalls bald dem Nachweis entzieht, und zwar viel rascher und vollständiger als der Toxinüberschuß des Übertoxingemisches. Der Beweis dafür, daß der Antitoxinüberschuß sehr vollständig gebunden wird, läßt sich dadurch führen, daß man zu einem Überserumgemisch eine relativ kleine Toxinmenge zusetzt. Auch nach längerer Einwirkung ist das Toxin noch nachweisbar, es vermag also das im Überschuß zugesetzte Antitoxin die kleine, nachträglich zugesetzte Toxinmenge nicht mehr zu binden. Von dieser Wirkung des fraktionierten Toxinzusatzes war bereits wiederholt die Rede (s. ARRHENIUS und MADSEN, PICK und SCHWONER). —

Versuche mit erwärmten Toxin-Antitoxingemischen ergaben verschiedene Resultate, je nach der Zusammensetzung des Gemisches. Für alle derartigen Gemische scheint das Gesetz zu bestehen, daß durch Erwärmen um so mehr Toxin zerstörbar ist (also um so mehr Antitoxin nachweisbar wird), je größer vor dem Erwärmen der Gehalt an Toxin gegenüber dem an Antitoxin war. Dabei kommt es sehr darauf an, welche Zeit zwischen der Herstellung und dem Erwärmen der Mischung verstrichen ist. So pflegt z. B. in neutralen Gemischen, welche längere Zeit gelagert haben, etwa $1/5$ der darin enthaltenen Antitoxinmenge durch Erwärmen der Mischung nachweisbar zu werden; führt man aber die Erwärmung unmittelbar nach der Herstellung des Gemisches aus, so verschwindet ein viel größerer Teil des Toxins. Die Menge des nachweisbaren Antitoxins beträgt in einem solchen Falle beispielsweise $3/4$ der ganzen in der Mischung enthaltenen Antitoxinmenge. Diese Versuche scheinen dafür zu sprechen, daß das Toxin seine Eigenschaft, durch Erwärmen zerstört zu werden, in der Toxin-Antitoxinmischung so lange beibehält, bis es zu einer Vereinigung mit dem Antitoxin gekommen ist, daß aber dann der (durch chemische Bindung?, durch Adsorption?) entstandene Toxin-Antitoxinkomplex durch Erwärmen nicht mehr geschädigt wird.

Es wurde bereits früher angeführt, daß durch Erwärmen um so mehr Toxin zerstört wird, je größer der Toxingehalt der Mischung ist. Dementsprechend wird in einem Gemische der Differentialzone nach dem Erwärmen mehr Antitoxin nachweisbar (etwa $1/3$) als in einem neutralen, noch mehr in Übertoxingemischen. In Überserumgemischen hingegen wird weniger Antitoxin frei, oder — bei zehnfachem Überschuß von Serum — gar keines. Aus diesen Tatsachen geht also hervor, daß um so weniger Antitoxin (fest) gebunden wird, je mehr Toxin im Gemenge vorhanden ist. Die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin wird also durch einen Toxinüberschuß verzögert oder beeinträchtigt, ein Umstand, der wieder an das Verhalten kolloidaler Substanzen erinnert (s. o.), bei denen hohe Konzentrationen der reagierenden Substanzen die Reaktion verhindern können. Gemische mit einem scheinbaren Überschuß an Antitoxin verhalten sich in dieser Hinsicht anders, vielleicht deshalb, weil bereits kleine Toxinmengen große Antitoxinmengen derart zu neutralisieren imstande sind, daß in der Mischung kein Antitoxin mehr nachweisbar ist. Übrigens scheint es einen Fall zu geben, bei welchem auch in solchen Gemischen der Überschuß der einen reaktionsfähigen Komponente (diesmal: des Antitoxins) eine Dissoziation des Reaktionsproduktes hervorrufen kann: im Tierkörper. GRASS-

BERGER und SCHATTENFROH beobachteten wiederholt Fälle, in denen Tiere, welche mit derartigen »Überserumgemischen« oder auch solche, welche mit neutralen Gemischen behandelt wurden, nach einiger Zeit an der typischen Giftwirkung des Rauschbrandtoxins zugrunde gingen. Sie erklären diese Erscheinung als eine Dissoziation des Giftes im Organismus und können einen weiteren Anhaltspunkt für die Richtigkeit der gegebenen Erklärung dadurch liefern, daß sie mit neutralen Gemischen und mit Gemischen, die einen Serumüberschuß enthalten, Tiere durch einmalige Injektion immunisieren, wobei es zu einer, wenn auch geringen Antitoxinbildung im Blute kommt. Das ist wohl ein deutlicher Beweis von Vorhandensein freien Toxins (oder Freiwerden vorher gebundenen Toxins) in derartigen Mischungen. Wir werden später noch Gelegenheit haben, auf die Immunisierung von Tieren mit Rauschbrandtoxin zurückzukommen, und wollen hier nur beiläufig erwähnen, daß eine solche Immunisierung am besten mit Gemischen der Differentialzone gelingt, und zwar um so besser, je näher das Gemenge der letalen Minimaldosis steht, also je weniger Serum es enthält. Gelagerte, glatt gewordene Gemische können durch einen entsprechenden Toxinzusatz wieder »aktiviert« werden und eignen sich dann ebensogut zur Immunisierung wie frisch bereitete. —

Neue Beweise für die Abhängigkeit der Toxine und ihrer Wirkung von physikalischen Zustandsänderungen: Nahezu alle bisher angeführten Untersuchungen beziehen sich auf das Verhältnis zwischen Toxin und Antitoxin, auf ihre gegenseitige Beeinflussung und ihre Wirkung bei Änderung des Mengenverhältnisses. Wir hatten dabei wiederholt Gelegenheit, darauf hinzuweisen, daß physikalisch-chemische Vorgänge bei diesen Prozessen eine wesentliche Rolle spielen, vielleicht sogar allein maßgebend sind, und haben bereits eingangs erwähnt, daß nicht nur dem Antitoxin, sondern auch dem Toxin kolloidaler Charakter zugesprochen werden darf, oder wenigstens, daß die Wirkungsweise des Toxins vorwiegend durch seine physikalischen Eigenschaften bedingt ist, die allerdings ihrerseits ganz gut auf der chemischen Konstitution beruhen können. Während der Drucklegung dieses Abschnittes ist es Referenten gelungen, weitere Beweise dafür zu bringen, daß Giftwirkungen wesentlich von physikalischen Eigenschaften beherrscht werden, und zwar nicht bloß bei Kolloiden, sondern auch bei Kristalloiden. Gleichzeitig ließ sich zeigen, daß die toxischen Eigenschaften der in Rede stehenden Bakterientoxine in ausgesprochenster Weise von physikalischen Konstanten abhängig sind, und bei Änderung dieser Konstanten verloren gehen. Auch für den Kolloidcharakter des Toxins wurde ein weiterer, allerdings nur indirekter Beweis erbracht durch eine recht weitgehende Analogie seines Verhaltens und dem Verhalten von anderen kolloidalen Lösungen und Suspensionen (kolloidalen Lezithin- und Lipoidsuspensionen, roten Blutkörperchen, komplementhaltigem Serum). Es wird genügen, hier die einzelnen Punkte herauszugreifen, welche das Ergebnis längerer Untersuchungsreihen sind, deren ausführliche Mitteilung einer späteren Publikation vorbehalten bleiben muß.

Die toxischen Eigenschaften von Bakterienkulturfiltraten (Tetanustoxin*) Diphtherietoxin usw.) lassen sich durch Zusatz jener Kristalloide abschwächen oder gänzlich zerstören, durch deren Auflösung die physi-

*) Die Versuche wurden bisher vorzüglich an Tetanustoxin ausgeführt.

kalischen Eigenschaften des Lösungsmittels geändert werden, bleiben hingegen unverändert bei Zusatz selbst relativ hoher Konzentrationen von Kristalloiden, die eine derartige Änderung nicht hervorzurufen imstande sind. Zu den Kristalloiden der ersten Art (physikalisch wirksamen Kristalloiden) gehören:

a) alle anorganischen*) Neutralsalze mit zwei- oder mehrwertigem Kation, ebenso solche mit drei- und vierwertigem Kation. Die Natur des Anions ist meist ohne wesentlichen Einfluß;
b) wasserlösliche Narkotika (z. B. Urethan), Nervina und Anästhetika besonders alle giftigen, wasserlöslichen Alkaloide (Kokain, Atropin, Chinin, Morphium, Philocarpin usf.).

Zu den physikalisch unwirksamen oder wenig wirksamen Kristalloiden gehören:

a) alle anorganischen Neutralsalze mit einwertigem Kation (die Natur des Anions spielt auch hier eine untergeordnete Rolle);
b) alle bisher untersuchten ungiftigen Alkaloide, z. B.: Tropin, Ekgonin, Benzoylekgonin. —

Die Veränderung der physikalischen Eigenschaften des Lösungsmittels läßt sich beurteilen:

a) an dem Verhalten von suspendierten Kolloiden (Lezithin, Lipoiden, glykocholsaurem Natron usw.), welche durch Herabsetzung der Oberflächenspannung ausgeflockt werden;
b) an dem Verhalten der kompletierenden Eigenschaft des Blutserums (»Komplement«), welche aufgehoben wird;
c) unter Umständen an der Auflösung roter Blutkörperchen;
d) an der Verminderung der Kapillaritätskonstante.

Anhangsweise sei hier noch einiger Versuche Erwähnung getan, welche den Zweck hatten, Anhaltspunkte für den Charakter des Toxin-Antitoxinkomplexes und aus seinen und seiner Komponenten Verhalten gegen den elektrischen Strom zu gewinnen. Zuerst hat Römer[24] (1904) in Behring's Laboratorium Überführungsversuche mit Tetanustoxin und Antitoxin angestellt, ausgehend von der Erwägung, daß kolloidale Moleküle durch elektromotorische Kräfte in Bewegung gesetzt werden und dabei ähnliche Zustandsänderungen erfahren, wie die Ionen der Elektrolyte, jedoch ohne Dissoziation ihres Moleküls (Henri[30]). Römer füllte die betreffenden Lösungen (Toxinlösungen, Toxin-Antitoxingemische) in ein U-förmiges, 14 cm hohes, 1,5 cm im Durchmesser breites Rohr und führte in jeden Schenkel des Rohres eine mit dem positiven oder negativen Pole einer Akkumulatorbatterie verbundene *Pt*-Elektrode. Toluolzusatz verhinderte die Schaumbildung. Gegen diese Methode wendet sich Bechhold[28]. An den eingeführten Elektroden zersetzt sich nämlich, wie auch Römer[24] selbst angibt, das Medium, welches die zu untersuchenden Substanzen enthält. Zur Vermeidung dieser Fehlerquelle konstruierte Bechhold[28] einen eigenen Apparat, in welchem die Elektroden von der zu prüfenden Flüssigkeit durch eine Dialysermembran getrennt sind (»Glockenüberführungsapparat«): zwei nach unten offene Glasglocken, die miteinander durch ein Rohr kommunizieren, wurden durch eine Membran abgeschlossen (Fischblase oder Pergament). Die Überführung erfolgt bei 108—100 Volt, $4\frac{1}{2}$—6 Stunden lang. Die Elektroden werden in eine Schale mit reinem Wasser eingeführt, in

*) Organische Salze zeigen insofern ein anderes Verhalten, als auch dem Anion eine Rolle zuzukommen scheint.

welches die Glocken eintauchen, so daß die Elektroden durch eine Membran von der zu prüfenden Flüssigkeit getrennt sind. Ähnlich sind die Versuche von FIELD und TEAGUE[27], deren Resultate mit denen BECHHOLDS übereinstimmen. Diphtherietoxin wird an der Anode etwas abgeschwächt, die Wanderungsrichtung des Antitoxins ist nicht ausgesprochen, zieht aber mehr zur Kathode. Ein Toxin-Antitoxingemisch mit überschüssigem Toxin wandert nach der Kathode. Während FIELD und TEAGUE[27] aus ihren Versuchen schließen, daß die Neutralisation von Toxin durch Antitoxin in der Absorption eines Kolloids durch ein anderes bestehe, weil, wie sie annehmen, nur Stoffe mit ausgesprochen entgegengesetzter Ladung eine chemische Reaktion eingehen können, lassen die Versuchsergebnisse nach BECHHOLD keinen Schluß auf den Charakter der Toxin-Antitoxinverbindung zu, um so weniger, als auch Stoffe mit gleicher elektrischer Ladung gelegentlich eine chemische Reaktion eingehen können. Die von RÖMER aufgeworfene Frage, ob eine Dissoziation des Komplexes erfolgt, wird von BECHHOLD nicht diskutiert. Eine solche Dissoziation scheint nach den erwähnten Versuchen nicht zustande zu kommen, ein Umstand, der für den kolloidalen Charakter des Komplexes zu sprechen scheint (COEHN[29], HENRI[30]).

Einen je tieferen Einblick wir also in die Vorgänge gewinnen, welche sich bei der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin abspielen, desto mehr festigt sich die Anschauung, daß wir es mit Reaktionen zu tun haben, welche jenen Gesetzen folgen, die uns bisher aus der Kolloidchemie bekannt sind. Wenn wir für die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin solche physikalisch-chemische Prozesse annehmen, müssen wir auch jene Vorstellungen einer Revision unterziehen, welche sich im Tierkörper abspielen, und die Reaktion zwischen Toxin und Organzellen, die Produktion des Antitoxins und das Erscheinen des Antitoxins im Blute und den Körperflüssigkeiten betreffen. Hier hat ZANGGER[3] in Anlehnung an EHRLICHS Hypothese eine Erklärung gegeben, welche wenigstens bei dem heutigen Stande der Frage unseren jetzigen Vorstellungen Rechnung trägt, wenn sie auch, vorläufig ohne experimentelle Stütze, nicht mehr zu sein beansprucht, als ein hypothetischer Erklärungsversuch. ZANGGERS Erklärung lautet: »Kommt ein Toxinkomplex an eine Zelle heran, so wird er indifferent bleiben, wenn er nicht imstande ist, die Oberflächenspannung der Zelle zu verändern. Verändert er die Oberflächenspannung, bzw. trifft er an dieser Stelle einen Komplex, zu dem er physikalische Affinität besitzt, so werden sich die beiden anziehen, und zwar wird dasjenige sich gegen das andere hinbewegen, das weniger Hindernisse zu überwinden hat. Das wird in den meisten Fällen das Toxin sein, denn es ist ja im allgemeinen aus einer Zelle ausgetreten, wird also auch in eine Zelle eintreten können, während ja der Komplex, der zu ihm Affinität hat, in der Zelle durch dieselben Faktoren gehalten wird, die ihn früher festhielten. Oder aber, er kann auch aus der Zelle herausgerissen werden durch den Einfluß des Toxins, und die Verbindung der Antikörperbildung kommt ins Blut und zerfällt. Auch sehr komplexe Eiweisskörper, die schwer in die Zelle eindringen, haben denselben Effekt.

Bei der Verteilung dieser aggressiven Kolloide werden sie einen Teil der in den Zellen auf sie passenden Kolloide herausreißen oder binden und so das Gleichgewicht in den Zellen stören. Die Reaktion der Zelle ist wie immer eine Produktion, die mehr als den Defekt deckt. Geht die Verbindung von den beiden aufeinander passenden Komplexen

in der Zelle vor sich, so wird die schwerer diffundierbare Verbindung liegen bleiben, einen Reiz auf die Zellen ausüben, und die Zelle antwortet z. B. mit vermehrter Produktion des gebundenen Kolloids oder sie teilt sich oder geht zugrunde.«

Literatur.

[1] S. Arrhenius u. Th. Madsen, Toxines et Antitoxines. Le poison diphtérique. Zentralbl. f. Bakt. Orig., 36, No. 5; 37, No. 1; 39, No. 6, 7, 1905. — Die früheren Arbeiten s. im Literaturverz. des Abschn. über Hämotoxine, I. Erg.-Bd. S. 344/5 No. 31, 51, 63, 64, 65.

[1a] S. Arrhenius, Zur Theorie der Bindung von Toxin und Antitoxin. Berl. klin. Wochenschr. 41, Nr. 9, 1905. — Die Anwendung der physik. Chemie auf die Serumtherapie (Arb. d. kaiserl. Ges.-Amt, 1904, Bd. 20 u. Bullet. de l'Inst. Pasteur, 1905, Nr. 13 u. Zeitschr. f. Elektrochemie, 1904, Nr. 35. — Immunochemie, Leipzig 1907.

[2] Bordet, Le mécanisme de l'agglutination. Ann. Pasteur 1899 ff. (13, 225). — Bordet et Gengou, ibid. 1904, I, u. a. O. — Bordet, Über die Wirkungsweise von Toxin u. Antitoxin. ibid. 17, 161—168.

[3] Zangger, Antrittsvorlesung, Zürich 1902, Zeitschr. f. Elektrochemie, 1904, Nr. 35,— Deutungsversuch der Eigensch. u. Wirkungsweise der Immunkörper. Zentralbl. f. Bakt. 34, 428—437 u. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte, III, 1904. — Über die Funktionen des Kolloidzustandes bei den Antikörperreaktionen, Zentralbl. f. Bakt. 36, 6—7 und 8—9, I. Ref. 1905.

[4] Landsteiner u. Jagić, Über die Verbindung und die Entstehung von Immunkörpern, Münchener med. Wochenschr. 18, 1903. Über Analogien der Wirkung kolloidaler Kieselsäure m. d. Reaktionen d. Immunkörper, Wien. klin. Wochenschr. 5, 1904.

[5] Biltz, Ein Versuch zur Deutung der Agglutinierungsvorgänge, Göttinger Nachr. d. Ges. d. Wissensch. I, 1904. Über die gegenseit. Beeinfl. kolloidal gelöster Stoffe. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, (5), 1095, 1904. — Zeitschr. f. Elektrochemie 10 (20) 253, 1904. — Zeitschr. f. physikal. Chemie 48 (5), 615, 1904.

[6] Buchner, Über den Einfl. d. Neutralsalze auf Serumalexine, Enzyme, Arch. f. Hyg. 17, 138. — Vgl. auch Zentralbl. f. Bakt. 5, 6.

[7] v. Dungern, Beitrag z. Kenntn. d. Bildungsverhältn. f. d. Vereinigung v. Diphth.-Gift u. Antiserum, D. med. Wochenschr. 1904, Nr. 8, 9.

[8] Sachs, Über d. Standpunkt Bordets i. d. Toxinfrage, Zentralbl. f. Bakt. I, 37, 4, 1905. Über d. Bedeutung des Danyszschen Kriteriums usw. ibid. 37, 1904, 2.

[9] Roux u. Yersin, Contribution à l'étude de la diphthérie. Ann. Pasteur 1889, No. 6. p. 273.

[10] Pfeiffer, Wirkung u. Art der aktiven Substanzen der präventiven u. antitoxischen Sera, Bakt. Kongreß Brüssel 1904 (Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1904).

[11] Duclaux, Koagulation kolloidaler Lösungen, Comptes rend. 138, 809—810; Thèse de Paris, 1904.

[12] v. Calcar, Über d. Konstit. d. Diphtheriegiftes. Eine neue Meth. z. Nachw. d. Toxone, Berl. klin. Wochenschr. 39, 1028, 1904.

[13] Rehns, »Tetanotoxine, carmin, Bétaine«, Comptes r. de la Soc. de Biol., 1904, 30, IV.

[14] Grassberger u. Schattenfroh, Über das Rauschbrandgift usw. Deuticke, Wien 1904. — Über die Beziehungen von Toxin u. Antitoxin. Deuticke, Wien 1904. — Antitoxische u. antiinfektiöse Immunität. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. Mathemat.-naturwiss. Kl. 114, III, 1905.

[15] Gruber u. v. Pirquet, Toxin und Antitoxin, München. med. Wochenschr. 1903.

[16] Bredig, Diskussion z. Vortr. v. Arrhenius, i. d. XI. Vers. d. Bunsengesellsch. Zeitschr. f. Elektrochemie, 1904, 35, S. 661.

[17] Madsen & Walbum, Toxines et antitoxines, Zentralbl. f. Bakt. I, 36, No. 2, 1904.

[18] Ehrlich, Toxin u. Antitoxin, München. med. Wochenschr. No. 33, 34, 52, 1903. — Über Giftkomponenten des Diphtherietoxins, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 35 bis 37, 1903. — Vorläuf. Bemerkg. z. Mitt. v. Arrhenius ibid. 9, 1904.

[19] Nernst, Über d. Anwendbarkeit d. Gesetze d. chem. Gleichgew. auf Gemische v. Toxin u. Antitoxin, Zeitschr. f. Elektroch. 10, Nr. 22, 1904 und die zitierte Diskussion.

[20] Morgenroth, Untersuchungen üb. d. Bindung von Diphtherietoxin, Zeitschr. f. Hyg. 1904, Nr. 48, 177.

[21] Danysz, Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines, Annales Pasteur, t. 16, No. 5, 1902.
[22] Levaditi, Sur le mécanisme du phénomène de l'action fractionée des toxines, Ann. Pasteur 1905.
[23] Pick u. Schwoner, Untersuch. über Diphtherie-Antitoxin u. dessen Beziehungen z. Toxin, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. I, S. 1, und Wiener klin. Wochenschr. Nr. 40. 1904.
[24] Römer, Über d. Einwirkg. des galvan. Stromes auf Tetanusgift, Tetanus-Antitoxin u. Toxin-Antitoxingemische, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 9, S. 209.
[25] Madsen, Über d. Wurstgift u. sein Gegengift, Zentralbl. f. Bakt. 37, Ref. 1905.
[26] Otto u. Sachs, Über Dissociationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxinverbindung, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. III, 1, 1906.
[27] Field u. Teague, The electrical charge of toxin and antitoxin, Journ. of exp. med. IX, 1, 86.
[28] Bechhold, Die elektr. Ladung von Toxin u. Antitoxin, München. med. Wochenschr. 1907, S. 1921.
[29] Coehn, Zeitschr. f. Elektrochemie 1904, Nr. 35.
[30] Henri, Comptes rend. Soc. Biol. 55, 4, 1613 (1903), u. theoret. u. experiment. Untersuchungen über d. Wirkg. d. Enzyme, Toxine, Antitoxine u. d. Agglutinine. Zeitschr. f. physikal. Ch. 51, 19—32.

II. Spezieller Teil.

Wir beschränken uns hier auf die Besprechung der filtrierbaren Toxine, welche sich zur Antitoxinproduktion eignen, und müssen von allen, durch irgendwelche künstliche Mittel aus Bakterienleibern dargestellten (zum Teil allerdings zweifellos mit den erwähnten filtrierbaren Toxinen identischen) Giften absehen, da diese sog. »Endotoxine« verschiedenartigster Herkunft sind und erst eingehender kritischer Sichtung bedürfen.

I. Diphtherietoxin: Die speziellere Kenntnis des Diphtherietoxins und seiner wesentlichsten Eigenschaften war schon zur Zeit des Erscheinens der Hauptbände dieses Handbuches so weit abgeschlossen, daß hier nur einige, meist unwesentliche Ergänzungen vorzubringen sind, welche sich namentlich auf Verbesserungen der Darstellungsmethoden dieses Toxins beziehen.

Hitchens[1] schlägt folgendes Verfahren zur Herstellung gleichmäßiger, starker Diphtherietoxine in Anlehnung an das Smithsche Verfahren vor: 500 g feingehacktes, mageres Kalbfleisch werden in 1 Liter Wasser über Nacht in die Kälte gestellt; dann wird das ausgepreßte Fleischwasser ungefähr neutral gegen Lackmus gemacht, mit einer Colikultur besät und bis zum nächsten Tage im Brutofen gelassen (Smithsche Methode).

Nach 20 Minuten langem Kochen, Abfiltrieren und Ersatz des Verlustes an Wasser werden 2 % Witte-Pepton und 0,5 % chemisch reines Kochsalz zugesetzt, das Ganze auf freier Flamme etwa 15 Minuten bis zur vollständigen Auflösung des Peptons gekocht und mit NaOH neutralisiert. Die Titration erfolgt nach dem Verfahren von Fuller in folgender Weise:

Zu 5 ccm des betreffenden Mediums werden in einer Porzellanschale 45 ccm Wasser zugesetzt und 3 Minuten gekocht. Dann wird 1 ccm einer 0,5 proz. Phenolphtaleinlösung zugegeben und mit einer $\frac{n}{100}$ Sodalösung, bzw. $\frac{n}{100}$ Salzsäurelösung bis zum Neutralpunkte gebracht, die Endreaktion ist die bleibende Rosafärbung des Mediums. — Auf diese

Weise titriert man in der Hitze eine Probe gegen eine $\frac{n}{100}$ Sodalösung, und setzt dann zum Nährboden so viel Soda zu, daß noch 0,45 ccm Normalsodalösung zu je 100 ccm Bouillon zugesetzt werden müssen, um die Reaktion zum Phenolphtaleinrotpunkt zu bringen. Nach dem Abkühlen sterilisiert man die filtritrierte Bouillon und setzt 0,2 % gut sterilisierte Dextroselösung zu, deren Sterilität dadurch erreicht wurde, daß sie 3 Tage hintereinander je 20 Minuten strömendem Dampfe ausgesetzt wird. Nach dem Impfen bleiben die Flaschen 6 Tage lang im Brutschrank dann setzt man zu jeder 0,5 % Trikresol, schüttelt gut durch, läßt noch 24 Stunden im Dunkeln stehen und filtriert durch Berkefeld-Filter. Für reichlichen Luftzutritt und Temperatur nicht über 35° ist zu sorgen. Nach Ablauf des Wachstums soll die Reaktion derart sein, daß noch 0,75 ccm Normalsoda zu je 100 ccm notwendig sind, um den Neutralpunkt zu erreichen.

O. Hida[2] empfiehlt den Zusatz von Pflanzenextrakten und stellt das Toxin in folgender Weise dar: Bouillon aus Pferde- oder Rindfleisch, deren Extrakte etwa 3 proz. sein sollen (nicht unter 1,5 % !), wird durch Zusatz von 4—6 ccm Normalalkalilösung zu je 1 Liter neutraler Bouillon alkalisch gemacht. Der Kochsalzzusatz soll 0,5 % nicht übersteigen, der Zuckerzusatz so gewählt werden, daß später (am Ende des Wachstums) keine saure Reaktion eintritt. Sehr zweckmäßig ist der Zusatzvon Pflanzenextrakten, unter welchen der japanische Autor den aus einer in seiner Heimat als Genußmittel beliebten Composite (Lappa major) bevorzugt.

Das Verhalten des Diphtherietoxins gegen Säuren wurde von Doerr[4] eingehend untersucht. Es verhält sich im Gegensatze zu anderen Toxinen (Tetanustoxin z. B.) ähnlich wie bei Dysenterietoxin, das durch schwaches Ansäuren ungiftig wird, durch Neutralisieren wieder in die toxische Form zurückverwandelt werden kann. (Vgl. ähnliche Angaben über Kobragift bei Morgenroth und Pane[5].)

Brunton und Bokenham[3] studierten die entgiftende Wirkung der Leber und geben an, nicht bloß eine erhebliche Entgiftung des Toxins bei künstlicher Durchblutung der Leber mit toxinhaltigem Blute oder Kochsalzlösung, sondern auch eine Antitoxinproduktion gesehen zu haben, und zwar eine antitoxische Kraft der aus dem Lebersafte isolierten Nukleoproteide. Es ist recht zweifelhaft, ob es sich dabei um ein Immunantitoxin handelt oder um ein durch die Manipulation entstandenes toxinzerstörendes Produkt anderer Art.

II. Tetanustoxin: Die meisten theoretischen Untersuchungen über die allgemeine Natur der Toxine sind am Tetanustoxin ausgeführt worden, und haben bereits im allgemeinen Teil eine ausführliche Besprechung erfahren. Es erübrigt nur noch, hier über einige Angaben Mitteilung zu machen, welche die Zerstörung des Tetanustoxins zum Inhalte haben. Recht interessant ist z. B. die Angabe von Rehns[6], der eine physiologische Kochsalzlösung, die Karmin in fein verteilter Suspension enthält, auf Toxin einwirken ließ. Das Karmin absorbiert einen Teil des Toxins und neutralisiert gleichzeitig Toxin, wobei der absorbierte Anteil aber größer ist als der neutralisierte. Badet man nun das Karmin in antitoxischem Serum und spült es in physiologischer Kochsalzlösung ab, so kann es von neuem Toxin binden. Eine Immunisierung mit toxinhaltigem Karmin gelingt nicht, auch findet keine Antitoxinproduktion statt. Ähnlich wie Karmin verhält sich Betain (aus Miesmuscheln oder giftigen Vegetabilien dargestellt), das Tetanustoxin zu

neutralisieren vermag. Kocht man die Mischung von Toxin mit Betain auf, so erhält man wieder reines Betain. Betain entzieht einer Karminaufschwemmung, welche Toxin absorbiert hat, das Toxin. FLEXNER und NOGUCHI[7] prüften den Einfluß von Anilinfarben auf Tetanustoxin und fanden, daß Methylenblau und Vesuvin in 0,2 proz. Lösung noch 150 L_+ zerstören; ebenso wirkt 1 proz. Eosinlösung, auch im Dunkeln, ferner Fuchsin, Orcein; nur Berlinerblau macht eine Ausnahme. Die vom Referenten festgestellte toxinabschwächende Eigenschaft der Salze mit zwei- und mehrwertigem Kation, sowie der giftigen Alkaloide im Gegensatz zu Salzen mit einwertigem Kation und ungiftigen Alkaloiden ist bereits im allgemeinen Teile erwähnt worden. Endlich sei noch einer Arbeit von GARNIER und SABARÉANU[8] gedacht, in welcher mitgeteilt wird, daß Milzbrandbazillen während ihres Wachstums Tetanustoxin vollständig zu zerstören vermögen. Diphtherietoxin wird hingegen in seiner Wirkung durch die genannten Mikroorganismen verstärkt; gerade entgegengesetzt sollen sich Typhusbazillen verhalten, welche Tetanustoxin verstärken und Diphtherietoxin zerstören.

III. Rauschbrandtoxin: Wir hatten bereits im allgemeinen Teile Gelegenheit über eine Reihe von Beobachtungen am Rauschbrandtoxin zu referieren, welche für die Kenntnis des Wesens der Toxine überhaupt einen großen Fortschritt bedeuten, da hier ein Toxin vorliegt, das sich in wichtigen Punkten von den bisher bekannten Bakterientoxinen unter scheidet. Die wichtigsten Untersuchungen welche im Laufe der letzten Jahre über das Rauschbrandtoxin angestellt wurden, verdanken wir der emsigen Tätigkeit von GRASSBERGER und SCHATTENFROH[9], die in einer Reihe von Publikationen die Kenntnis der Rauschbranderreger, ihre kulturellen Eigenschaften, die Toxinproduktion, die Erkrankung der Tiere an Rauschbrand, die Vergiftungserscheinungen bei Toxininjektion studiert haben und zu wichtigen Aufschlüssen über die Therapie und Prophylaxe dieser Tierseuche gelangt sind.

Unsere Aufgabe ist es, hier über das Toxin zu berichten, und alle übrigen erwähnten Untersuchungen nur insoweit zu streifen als sie für die Kenntnis des Toxins in Betracht kommen.

Namentlich die Fortschritte, welche die Therapie des Rauschbrandes diesen Arbeiten verdankt, können hier keinen Platz finden, da es gerade die Rauschbrandbazillen selbst sind, nicht die von ihnen produzierten Toxine, gegen welche sich nach den neuesten Anschauungen der genannten Forscher die Therapie zu richten hat. GRASSBERGER und SCHATTENFROH unterscheiden drei verschiedene anaerobe Kulturtypen: 1. hochvirulente, originäre, im Extrem kein Toxin liefernde Kulturen, 2. exquisit Toxin liefernde Kulturen, 3. denaturierte Kulturen, die kein Toxin liefern und, wenn pathogen, das Bild der Gasphlegmone hervorrufen.

Für unsere Betrachtung kommt hier ausschließlich die sog. Toxingeneration in Betracht. Für die Herstellung der Kulturen empfehlen die genannten Autoren Zusatz von vergärbaren Substanzen (Zucker, milchsaurer Kalk) zu den Nährmedien.

Eine weitere Bedingung für die Toxinbildung ist üppiges Wachstum, da Neigung zur Sporenbildung oft mit Verlust der Fähigkeit, Toxin zu produzieren, Hand in Hand geht (»denaturierte« Kulturen). Enthält die Nährbouillon einen Dextrosezusatz als Gärmaterial, so beobachtet man oft, daß bei der stürmischen, primären Gärung kein Toxin gebildet wird, sondern erst während der mehrere Wochen dauernden Nachgärung.

Die Toxinproduktion ist nun eine sehr intensive, etwa 0,01 ccm der filtrierten Lösung tötet Meerschweinchen bei subkutaner Injektion. Fehlt die Nachgärung, dann bleibt auch die Toxinproduktion aus. Diese Nachgärung ist auf eine Zersetzung der Milchsäure zurückzuführen, was Veranlassung dazu gab, von vornherein milchsauren Kalk und (zur Neutralisation der Säuren) Kreide dem Nährboden zuzusetzen.

Durch Aussaat junger Kulturen aus zuckerfreier Bouillon, der milchsaurer Kalk zugesetzt war, gelingt es ebenfalls oft, giftige Kulturfiltrate zu gewinnen. Die Toxinproduktion findet bereits am 3. und 4. Tage statt, die Gärung sistiert bald, und es erfolgt keine Nachgärung. Verläuft die Gärung in zuckerhaltigen Nährmedien protrahiert, ohne daß man eine scharf abgegrenzte Nachgärung wahrnehmen kann, so pflegt die Toxinproduktion sehr frühzeitig (nach 12 Std.) zu beginnen und in 3—6 Tagen ihren Höhepunkt zu erreichen (0,001—0,0005 ccm töten Meerschweinchen in 24—72 Std.). Selbstverständlich müssen stets Reinkulturen verwendet werden, da fremde Keime die Toxinproduktion beeinträchtigen. Statt der Filtration durch feste Filter benützen Grassberger und Schattenfroh Zusatz von Klärpulvern zur Gewinnung kulturfreier Lösungen.

Die Prüfung der Toxizität der Kulturfiltrate erfolgt am zweckmäßigsten am Meerschweinchen; bei diesen zeigt sich wenige Stunden nach der subkutanen Einverleibung des Toxins in der Umgebung der Injektionsstelle (Bauchhaut) eine teigige oder pralle schmerzhafte Schwellung, die rasch zunimmt und sich in 8—10 Std. bis zum Halse erstreckt. Anfangs leichte Temperatursteigerung, dann Temperaturabfall; blutigseröser Ausfluß aus Mund und Nase (Lungenödem), Tod in 2—4 Tagen. Die Obduktion ergibt: reichliche Ansammlung blutigseröser Flüssigkeit im Unterhautzellgewebe, Ergüsse in die Körperhöhlen und Lungenödem. Intraperitoneale und intravenöse Einverleibung bewirkt lediglich rascheres Auftreten der Allgemeinerscheinungen, keine Erhöhung der Empfindlichkeit gegen niedrigere Dosen. Als Normalgiftlösung wählen Grassberger und Schattenfroh Lösungen, welche junge Meerschweinchen von 200—250 g in Mengen von 0,01 ccm bei subkutaner Injektion töten. Der Tod tritt nicht stets zur selben Zeit ein, und kann bei Verwendung desselben Toxins zwischen 24 und 60 Std. schwanken.

Auch Kaninchen sind sehr empfindlich. Bei intravenöser Injektion kommt es anfangs zu heftiger Unruhe, dann zu Lähmung der hinteren Extremitäten und Tod unter Schreien und Krämpfen. Sektionsbefund: Lungenödem, Pleuraexsudat. Der Tod erfolgt, ganz nach Maßgabe der injizierten Giftmenge, früher oder später, nie früher als nach 1 Std. Die Empfindlichkeit der Kaninchen gegen subkutane Einverleibung ist ungefähr die gleiche wie die der Meerschweinchen. Ebenso sind Affen, Rinder, Schafe, Hunde, Igel, Mäuse, Hühner und Tauben empfänglich. Das Vergiftungsbild ist ungefähr das gleiche. Für Jungrinder sind etwa 40 ccm der Normallösung, für Schafe etwa 2 ccm tödlich. Kaltblüter (Frosch, Fisch) sind ganz unempfindlich.

Das Toxin läßt sich durch Dialyse (in Pergamentschläuchen) ohne wesentliche Verluste gut reinigen. Es ist gegen höhere Temperaturen, wie bereits erwähnt, sehr empfindlich, und wird bereits durch 1stündiges Erhitzen auf 50° zerstört. Auch spontan nimmt das Toxin im Laufe der Zeit, oft schon nach einigen Tagen oder Wochen, erheblich ab. Zusatz von Kaliumpermanganat (1,5 %), Karbolsäure (1 %), Formaldehyd (1 %) zerstören das Gift in 24 Std. Chloroform ist unwirksam, empfiehlt

sich also zur Konservierung. Durch Ammonsulfat und Alkohol wird das Toxin zerstört, läßt sich also auf diesem Wege nicht konzentrieren. Immunisierung gelingt bei Kaninchen leicht, ebenso bei Rindern, mißlingt aber stets bei Meerschweinchen, die leicht überempfindlich werden. Die Besprechung des Antitoxins überschreitet den Rahmen des Referates. Es sei nur erwähnt, daß es wohl gegen Toxin und auch gegen Toxingenerationen schützt, nicht aber gegen Kulturen, welche kein Toxin produzieren.

IV. Vibrionen- und Choleratoxine: Die vereinzelten Angaben über die Gewinnung von Toxinen aus Vibrionen- und Cholerakulturen wurden bis vor wenigen Jahren noch recht skeptisch aufgenommen, doch gewannen die Untersuchungen von Ransom[10] (1895) und jene von Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni[11] (1896) wieder Beachtung, als es gelang zu zeigen, daß nicht nur einzelne für Menschen nicht pathogene Vibrionen, sondern auch gewisse echte Cholerakulturen, welche durch Agglutination identifiziert werden konnten, intensive toxische Produkte entwickeln, gegen welche Antitoxine gewonnen werden können. Kraus[12] wies im Jahre 1903 zunächst in Filtraten aus Bouillonkulturen eines Vibrio (Nasik) Toxine nach, welche für Kaninchen, Meerschweinchen, Vögel giftig sind, und stellte entsprechende Antitoxine dar.

Im Jahre 1905 fanden Kraus und Přibram[13] ein ähnliches Toxin bei choleraähnlichen Vibrionen, welche sich durch biologische Reaktionen als echte Cholerakulturen identifizieren ließen, deren Träger aber an dysenterieähnlichen Erscheinungen zugrunde gegangen waren. Weitere Untersuchungen von Kraus und Přibram und Kraus und Prantschoff[14] ergaben, daß noch eine ganze Reihe anderer Vibrionen ähnliche giftige Stoffwechselprodukte zu bilden imstande sind, die wir als bakterielle Toxine anzusehen haben, da sie filtrierbar sind und, Tieren einverleibt. Antitoxinproduktion hervorrufen. Kurz darauf (1906) teilten Brau und Denier[15] mit, daß sie bei sicheren Choleraerregern echte Toxine nachweisen konnten. Diesem Befunde vom Brau und Denier kommt deshalb eine ganz besondere Wichtigkeit zu, weil die Cholerakulturen, mit welchen sie arbeiteten, aus Stühlen cholerakranker Menschen (in Saigon) gewonnen waren. Die Toxine der von Brau und Denier beschriebenen Kulturen, die wie kurz als »Saigon-Toxine« bezeichnen wollen, unterscheiden sich in einzelnen Punkten von den Toxinen, welche die erstgenannten Autoren bei Vibrionen und durch Agglutination als Cholera charakterisierten Kulturen (aus El-Tor, kurz: El-Tor-Kulturen) untersucht hatten, weshalb hier eine getrennte Besprechung der erwähnten Toxine stattfinden soll: a) Saigon-Toxin: Der von Brau und Denier angegebene Nährboden hat folgende Zusammensetzung:

90 ccm normales (älteres) Pferdeserum, }
10 ccm defibriniertes (älteres) Blut } 3 Std. auf 60° erwärmt.

Dieser Nährboden wird mit viel Kultur geimpft und öfters geschüttelt. Nach 7 Tagen (39°) wird die Kultur filtriert.

Kraus und Russ empfehlen als Nährboden eine Bouillon, welcher man vom Lackmusneutralpunkt 10 ccm Normalsodalösung pro Liter zusetzt. Die Toxinproduktion erfolgt nicht immer zur selben Zeit. Das Optimum liegt bald am 5., bald am 10.—15. Tage, auch noch später. Die Kulturen werden im Laufe der Zeit stark alkalisch. Die Toxine sind sehr leicht zersetzlich.

Brau und Denier gaben an, daß die auf obigem Nährboden entstandenen Toxine Meerschweinchen (von 250 g) bei subkutaner oder in-

traperitonealer Injektion in Mengen von 0,5—0,1 ccm töten, Kaninchen bei intravenöser Injektion von 0,5—1,5 ccm im Laufe von wenigen Stunden. Das Vergiftungsbild ist ähnlich wie bei Infektion mit Choleravibrionen: Lähmungen, Temperaturabfall, Tod in kürzerer oder längerer Zeit (5—24 Std. und später), je nach der injizierten Menge und Stärke des Toxins. Bleibt das Tier länger als 24 Std. am Leben, so beobachtet man oft Rektalprolapse, welche sich die Tiere abzubeißen pflegen, sodaß sie verbluten (RANSOM[10], KRAUS und RUSS[16]). Bei der Obduktion der akut eingegangenen Tiere findet man im Peritoneum eine klare Flüssigkeit, die Darmschlingen gerötet, ebenso die Nebennieren. Gegen Erwärmen ist das Toxin nach Angabe von BRAU und DENIER resistent, erst bei 120° wird es in 15 Minuten zerstört. Hunde und Pferde sind sehr empfindlich gegen das Toxin, Mäuse hingegen, Tauben und Hühner unempfindlich, im Gegensatz zu den Vibrionen-Toxinon und dem El-Tor-Toxin, gegen welche alle diese Tiere sehr empfindlich sind.

Den Saigontoxinen ähnliche Toxine wurden von KRAUS und RUSS durch Züchtigung von Cholerastämmen gewonnen, die aus russischen Epidemien und aus Hamburg stammten (Cholera Saratow, Persien R, Tiflis 12,13, GAFFKY 216, KOLLE-FLÜGGE, ZALUSKY, FERNANDEZ).

b) El-Tor-Toxin: Im Sommer 1905 fand GOTTSCHLICH bei der Züchtung von Vibrionen aus Leichen von Mekkapilgern, die keine Zeichen der Cholera asiatica dargeboten hatten (sondern an dysenterieähnlichen Erscheinungen zugrunde gegangen waren), in 38 Fällen (von 107) Vibrionen im Darminhalt; 6 von diesen Vibrionen zeigten kulturell und biologisch (Agglutination, PFEIFFER'scher Peritonealversuch) alle Charaktere des Choleravibrio. GOTTSCHLICH, GAFFKY, KOLLE und MEINICKE erklärten deshalb diese Vibrionen als Choleravibrionen. OSBORNE hingegen machte darauf aufmerksam, daß die Träger der Kulturen zum Teil aus Gegenden stammten, in welchen seit Jahren keine Cholera mehr vorgekommen war, und PROCHNIK sprach direkt sein Bedenken gegen die Choleranatur dieser Vibrionen aus. Angeregt durch diese zweifelhafte Cholerapathogenität der erwähnten Kulturen, verglichen KRAUS und PŘIBRAM[13] das kulturelle Verhalten dieser Vibrionen mit dem von anderen Cholerakulturen und fanden dabei, daß diese Kulturen sehr intensiv Hämotoxin zu bilden imstande sind (vgl. I. Ergänzungsbd. S. 325). Gleichzeitig stellte sich die außerordentliche Giftigkeit der Kulturen für Kaninchen und andere Tiere heraus, die auf der Produktion echter, filtrierbarer Toxine beruht. Nach den Untersuchungen von KRAUS und RUSS[16] gehören in dieselbe Gruppe noch der Stamm »Alioglu« (Coendrinopoulo), »Bombay« (aus Paris), »Berlin« (aus Halle), und russische Stämme von MÜHLENS und RAVENS. Als Nährboden wird von den genannten Autoren eine Bouillon aus fettfreiem Rindfleisch empfohlen, welche durch 24 Std. lange Extraktion des Fleisches mit Wasser (bei Zimmertemperatur) gewonnen wird, dann kurz über freier Flamme gekocht, filtriert, und mit 1,5 % Wittepepton und 0,5 % NaCl versetzt wird. Nach abermaligem Kochen im Dampftopf (2—3 Std.) wird die Bouillon mit 20 proz. Natronlage neutralisiert und mit Normalsodalösung alkalisch gemacht. Die Giftproduktion erfolgt bereits am 3. Tage (bei 37°), doch schwankt auch hier das Optimum und die Stärke der Gifte selbst bei einem und demselben Stamme in verschiedenen Kulturen. Für die Filtration eignen sich am besten Papierfilter, durch welche so oft filtriert wird, bis das Filtrat klar ist. Bei 70° (1/2 Std.) wird das Toxin bereits stark abgeschwächt, ist aber im übrigen sehr

haltbar, im Gegensatz zum Saigontoxin. Das Toxin wird nach v. Eisler durch Trypsin zerstört, durch H_2O_2 stark abgeschwächt, durch Säuren in Mengen, welche Dysenterie- und Diphtherietoxin in restituierbare ungiftige Modifikationen umwandeln, zerstört (Doerr[4]).

Die Wirkung dieser Gifte auf den Tierkörper äußert sich darin, daß nach intravenöser Injektion entsprechender Mengen der Tod der Tiere in ganz kurzer Zeit erfolgt, zuweilen in wenigen Minuten. Wir haben also hier Gifte von ausgesprochenem Toxincharakter vor uns, denen ein bisher allen Toxinen gemeinsames Charakteristikon fehlt: Das Inkubationsstadium.

In der Regel erfolgt der Tod in 10—30 Minuten nach der Injektion. Die Erscheinungen, welche dem Tode vorangehen, sind: erhöhte Atemfrequenz und allgemeinen Konvulsionen. Bei der Obduktion findet man in den Ventrikeln flüssiges Blut, an den Organen, der raschen Todesart entsprechend, keine Veränderungen. Das Blut ist nicht gelöst, also nicht etwa die Wirkung des Hämotoxins Ursache des Todes. Andere Beweise hierfür sind: die Möglichkeit, durch Filtration z. B. beide Gifte zu trennen, oder die Neutralisierung des einen, nicht aber des anderen durch normales Pferdeserum, namentlich die gleich zu besprechenden experimentellen Untersuchungen Rothbergers[17] am isolierten Herzen.

Die intravenöse Injektion (etwa 0,5 ccm) ist die wirksamste Applikationsmethode, intraperitoneale Injektion tötet bedeutend langsamer (nach 8—16 Stdn.), noch langsamer subkutane. Außer Kaninchen sind Meerschweinchen, Tauben, Hühner, alle in gleicher Weise empfindlich. Rothbergers experimentelle Analyse des Giftes zeigte, daß es sich bei der toxischen Wirkung um eine direkte Wirkung auf das Herz handelt, was sich an der tiefen Blutdrucksendung (am kurarisierten, künstlich atmenden Tiere), namentlich aber an Versuchen am isolierten Herzen demonstrieren läßt. An diesen tritt Herzstillstand ein, auch bei Verwendung toxinhaltiger Ringerscher Lösung als Spülflüssigkeit. Recht instruktiv sind auch die Versuche des gleichen Autors an der weniger empfindlichen Katze. Hier wirkt das Gift bei intravenöser Injektion viel rascher und intensiver als bei Injektion in die Carotis. Alle erwähnten Wirkungen bleiben bei gleichzeitiger Injektion von Antitoxin aus.

Sehr wichtig sind einige Angaben über die Antitoxine der Choleragifte, welche mit Rücksicht auf das vorliegende Thema hier nur kurz gestreift werden können, wegen der prinzipiellen Wichtigkeit für die Auffassung über die Zusammengehörigkeit der in Rede stehenden Toxine aber doch hier Platz finden müssen: Das Antitoxin, gewonnen mit einem El-Tor-Toxin ist nicht allein imstande die Toxine aller El-Tor-Kulturen zu neutralisieren, sondern neutralisiert auch alle bisher bekannten Toxine anderer Vibrionen: Vibrio Nasik, Elvers, Massauah, (Kraus und Přibram), und neutralisiert ebenso die Toxine der Saigonkulturen und der russischen und Hamburger Cholerakulturen (Kraus und Russ). Da die sog. »Endotoxine« der Choleravibrionen nach den Untersuchungen von Kraus und jenen von Arinkin[18] wahrscheinlich mit den löslichen Toxinen identisch sind, kommt nach Kraus[19] dem El-Tor-Antitoxin möglicherweise eine Bedeutung für die Choleratherapie zu. Ein abschließendes Urteil läßt sich heute wohl noch nicht abgeben*). Das mit Saigon-toxin gewonnene Antitoxin neutralisiert ausschließlich das Saigontoxin, ist aber unwirksam gegen El-Tor-toxin und unwirksam

---

*) Pfeiffer nimmt in einem soeben (Juni 1908, Centralbl. f. Bakt.) erschienenen Aufsatze den entgegengesetzten Standpunkt ein.

gegen Toxine der Vibrionen. Ebenso zeigen Vibrionentoxine (Vibrio Nasik) ein ganz spezifisches Verhalten.

Bemerkenswert ist noch die Angabe von Kraus und Russ, daß ein hochwertiges, agglutinierendes Choleraserum, gewonnen mit atoxischen Kulturen auch Saigontoxin zu neutralisieren imstande ist, während es El-Tor-Toxin und Vibrionentoxin nicht neutralisiert.

V. Dysenterietoxin: Bei der Besprechung des Dysenterietoxins knüpfen wir wohl am besten an die Arbeiten von Shiga und Kruse an, denen wir die Entdeckung der spezifischen Erreger der epidemischen Dysenterie zu verdanken haben. Weder diesen Forschern, noch auch Kruse, Conradi, Vaillard et Dopter gelang es, aus den Kulturen der in Rede stehenden Bakterien ein Toxin zu gewinnen. Ihre Therapie richtete sich daher vorzugsweise gegen die Erreger selbst, und die von Shiga und Kruse angegebenen Heilsera waren dementsprechend bakterizid. Erst Rosenthal[20] (1903) und fast gleichzeitig Todd[21] gelang der Nachweis eines echten löslichen Toxins in Dysenteriekulturen und ihren Filtraten, ebenso Kraus und Doerr.

Für die Darstellung empfiehlt Rosenthal eine schwach alkalische Martinsche Bouillon, in welcher nach etwa 3 Wochen ein filtrierbares Toxin nachweisbar ist, das in Mengen von 0,2—0,1 ccm ein 2 kg schweres Kaninchen bei subkutaner Injektion in 24—48 Std. zu töten vermag. Kraus und Doerr[22], denen wir ebenfalls sehr gründliche Arbeiten über das Dysenterietoxin verdanken, empfehlen für die Züchtung eine lackmusneutrale Bouillon, mit einem Zusatz von 30 ccm 10 proz. Sodalösung pro Liter*).

Ein vorzüglicher Indikator für die Toxinbildung ist nach diesen Autoren die Bildung einer dicken, grauweißen Kahmhaut. Nach übereinstimmender Angabe der genannten Untersucher entspricht das klinische Bild genau der Bakterieninfektion: Parese der hinteren und vorderen Extremitäten, Temperaturabfall, Diarrhöen, Kollapserscheinungen, rapide Gewichtsabnahme. Das pathologisch-anatomische Bild ist folgendes: Blähung des Dickdarmes, stellenweise hämorrhagische Infiltration und oberflächliche Nekrosen des Dickdarmes. Starke Dehnung der Blase, Hyperämie des Duodenums, das in der Regel mit schleimigen oder blutigschleimigen Massen erfüllt ist. Während die Erscheinungen beim Kaninchen also mehr lokalisiert sind auf bestimmte Darmpartien, vorwiegend den Dickdarm (Cöcum und Anfangsteil des Kolon), und der Dünndarm stets frei ist, sind die Obduktionsbefunde bei Affen, Hunden und Katzen ganz anderer Art (Kraus und Doerr): Hier kommt es zu einer hämorrhagischen Entzündung des gesamten Darmes, die vom Pylorus zum Anus an Intensität abnimmt, und zu reichlichem Blutaustritt ins Duodenum. Kein Abschnitt des Darmes bleibt verschont, dagegen fehlen stets Nekrosen und Geschwürbildung. Das Freibleiben des Dünndarmes der an Dysenterie verendeten Kaninchen führt Doerr[23] auf eine intensive Zerstörung des Toxins durch die Dünndarmschleimhaut zurück, deren Nachweis ihm in vitro gelang. Es handelt sich dabei nach Doerrs Befunden nicht bloß um eine Trypsinwirkung, da eine solche erst nach längerer Zeit und nicht in so intensiver Weise zustande kommt. Im übrigen ist das Toxin sehr widerstandsfähig: bei 70—100° wird es in seiner Wirkung abgeschwächt, aber nicht zerstört. Schwach

*) Sehr ausführliche vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der Zeit und der Beschaffenheit des Nährbodens auf die Toxinproduktion haben Kolle, Heller und de Mestral in einer kürzlich erschienenen Publikation[23a] mitgeteilt.

saure Reaktion ist ohne Einfluß, stärkere Säuren und Alkalien machen es unwirksam, doch gelingt es nach Doerr, durch Neutralisieren die Wirkung der Säuren wieder aufzuheben, eine Eigenschaft, welche das Dysenterietoxin mit dem Diphtherietoxin und Staphylokokkentoxin teilt, während andere Toxine: Tetanus-, El-Tor-Toxin usw. durch Säuren vollständig zerstört werden.

Kraus und Doerr gewannen mit Alkohol aus dem Toxin einen flockigen, in physiologischer Kochsalzlösung löslichen Niederschlag, der die früheren toxischen Eigenschaften besitzt. Auch mit Ammonsulfat ist es fällbar. (Darstellung von Trockentoxin, das in Mengen von 0,001 g tödlich wirkt.) Das Toxin wirkt intravenös subkutan, intraperitoneal, subdural, unwirksam ist es vom Darmlumen aus, auch wenn der Darm verletzt oder entzündet ist.

Meerschweinchen, Hühner und Tauben sind refraktär, auch bei intravenöser Einverleibung. Als recht geeignet für die Auswertung des Dysenterietoxins sind nach Kolle, Heller und Mestral weiße Mäuse. Die Einspritzung erfolgt intraperitoneal. Das Vergiftungsbild ähnelt dem bei Kaninchen. Das Toxin wird ausschließlich von jenen Stämmen gebildet, welche von Kruse und Shiga beschrieben worden sind; die nach einem anderen Typus wachsenden und von den ersteren durch Agglutination und kulturelle Eigenschaften unterscheidbaren Flexnerschen Dysenteriestämme, die ein ganz ähnliches Bild der Dysenterieerkrankung beim Menschen hervorrufen, bilden niemals Toxine in Bouillonkulturen (Kraus und Doerr)*). Daraus ergibt sich eine wesentliche Differenz in der Behandlungsweise der beiden Erkrankungen (Kraus).

VI. Typhus- und Paratyphustoxine: Auch hier wollen wir uns auf die Besprechung der filtrierbaren, löslichen Toxine beschränken, mit welchen es gelang, Antitoxin zu erzeugen. Ähnlich wie bei Choleratoxinen war bis vor kurzem die allgemein herrschende Ansicht, daß Typhusbakterien unter keinen Umständen echte Toxine zu bilden imstande sind, obwohl einzelne ältere Arbeiten, vor allem die von Bandi[24], (1889), und Chantemesse[25] (1897) das Vorhandensein solcher Toxine sehr wahrscheinlich gemacht hatten. In allerjüngster Zeit erschienen nun kurz nacheinander zwei bemerkenswerte Arbeiten, welche keinen Zweifel mehr darüber aufkommen lassen, daß einzelne Typhusstämme echte Toxine zu produzieren imstande sind, und in welchen weiter ziemlich wahrscheinlich gemacht wird, daß die sog. »Endotoxine« mit den erwähnten Toxinen identisch sind.

Rodet, Lagriffoul und Aly Wahby[26] erhielten derartige filtrierbare Toxine aus Typhusstämmen, welche sie wiederholt durch Meerschweinchen passiert hatten, in 3 Tage alten Kulturen. Diese Toxine riefen, intraperitoneal injiziert, bei Meerschweinchen heftigen Schmerz des Abdomens (Ausstoßung kläglicher Schreie), Kollapserscheinungen, namentlich auffallend niedrige Temperaturen hervor. Der Tod erfolgt in 15—24 Std., bis zu einigen Tagen, je nach der Menge der injizierten Dosis. Bei der Obduktion fand sich Hyperämie des Bauchfelles und reichliches Exsudat. Kraus und v. Stenitzer[27] fanden in Bakterienkulturfiltraten von Typhuskulturen einzelner Stämme Toxine, deren Nachweis ihnen durch intravenöse Injektion bei Kaninchen gelang. Das Ver-

*) Kolle und seine Mitarbeiter fanden in der jüngsten Zeit, daß man auch mit sterilen Produkten des Dysenterieerregers vom Typus Flexner Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann.

giftungsbild beschreiben sie folgendermaßen: »Die Tiere sind nach Injektion wirksamer Dosen bereits nach 3—4 Std. krank und so schwach, daß sie sich schwer aufrecht erhalten können, bekommen Durchfälle, und gehen in 5—24 Std. zugrunde.« Die Obduktion ergibt keine charakteristischen Veränderungen. Die Autoren geben an, daß das von ihnen beschriebene Toxin sehr leicht zersetzlich ist und sich nach kurzer Zeit nicht mehr nachweisen läßt.

Auch unter den Paratyphusstämmen fanden KRAUS und v. STENITZER[28] toxinproduzierende. Das ebenfalls sehr labile Toxin verhält sich ähnlich wie Typhustoxin. Die oben erwähnte Tatsache, daß gewisse Choleraantitoxine (El-Tor-Antitoxin) auch Toxine anderer artverwandter Vibrionen und Cholerastämme zu neutralisieren vermag, gab hier zu ähnlichen Versuchen Anlaß, und es stellte sich heraus, daß Paratyphustoxin durch Typhusantitoxin neutralisiert werden kann. Die Wertigkeit der Sera ist hier allerdings eine recht geringe.

VII. Ähnliche Toxine wurden von KRAUS und v. STENITZER[28] auch aus Kulturen von Mäusetyphus- und Schweinepestbazillen gewonnen. Das Mäusetyphustoxin läßt sich ebenfalls durch antitoxisches Typhusserum neutralisieren.

VIII. Staphylokokkentoxin: Eine Giftwirkung der Staphylokokken auf das Unterhautzellgewebe beschreibt v. LINGELSHEIM bereits im Jahre 1900, NEISSER und LIPSTEIN erwähnen eine solche auf Nieren und Darmschleimhaut im III. Hauptbande dieses Handbuches (S. 126), wo sie auch über die von SANDER mitgeteilte Giftwirkung auf das Zentralnervensystem referieren, die mit Temperatursteigerung einhergeht. Viel früher schon (1894) hatte SALVIOLI[29] auf die Giftigkeit von Staphylokokkenkulturfiltraten hingewiesen, die er jedoch nicht für spezifisch hielt. Die Anwesenheit von echten, filtrierbaren Toxinen in Bouillonkulturfiltraten wurde von KRAUS und PŘIBRAM[30] im Jahre 1906 sichergestellt, nachdem kurz zuvor BAIL und WEIL[31] über die Giftigkeit des Pleuraexsudates von Kaninchen berichtet hatten, denen sie Staphylokokken pleural injiziert hatten. KRAUS und PŘIBRAM zeigten, daß das Staphylokokkentoxin ähnlich wie Choleratoxin wahrscheinlich als primäres Herzgift aufzufassen ist, und stellten ein entsprechendes Antitoxin dar. Die Vergiftungserscheinungen an Tieren zeigen: Vertiefte, verlangsamte Atmung (Nasenflügelatmen), Tod unter klonischen Krämpfen in 5 bis 30 Minuten. Das Herz ist schlaff, mit dunkelrotem, flüssigem Blute gefüllt. Die Blutgerinnung ist verzögert.

Literatur.

I. Diphtherietoxin.

1 HITCHENS: »Relation of the index of aklinity to the production of diphtheria antitoxin«. Journ. of Med. Research. 13. 1905. Aug. No. 5.

2 HIDA, O: »Methode zur Gewinnung stark giftigen Diphtherietoxins«. Saikingaku zashi 1906, 115 p. 1, ref. Ctbl. f. Bakt. 1906, Ref. 38. S. 147.

3 BRUNTON and BOKENHAM: On the power of the liver to destroy diphtheriatoxin. Journ. of pathol. and bakteriol. 10. p, 50, 1905.

4 DOERR: »Über ungiftige, dissoziierbare Verbindungen der Toxine.« Wien. klin. Wochenschr. 1907, 1. S. 5.

5 MORGENROTH & PANE: »Über Betrachtungen reversibler Veränderungen an Toxinen«. Biochem. Ztschr. I, 4, p. 354, 1906.

II. Tetanustoxin.

6 REHNS: »Tétanotoxine, carmin, Bétaïne«, Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1904.

7 FLEXNER & NOGUCHI: »The effect of eosin upon tetanustoxin and upon tetanus in rats, and guinea pigs.« Journ. of exper. med. 8. 1906, No. 1, p. 1.

[8] Garnier et Sabaréanu: »Action des microbes sur les toxines provenant d'autres espèces microbiennes«. Arch. de Méd. expér. et d'anat. pathol. Sept. 1904.

III. Rauschbrandtoxin.

[9] Grassberger & Schattenfroh: »Über das Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum«. Wien u. Leipzig, F. Deuticke, 1904. »Antitoxische u. antiinfektiöse Immunität«. Sitzgsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch. CXIV, 3. Juli 1905.

IV. Vibrionen- und Choleratoxine.

[10] Ransom: »Choleragift und Choleratoxin«. Deutsche med. Wochenschr. 1895, No. 29, S. 457.

[11] Metschnikoff, Roux u. Taurelli-Salimbeni: »Toxine et antitoxine cholérique.« Ann. de l'Inst. Pasteur T. 10 no. 5 p. 257.

[12] Kraus: »Über ein akut wirkendes Bakterientoxin«. Ctbl. f. Bakt. Orig. 34. 488. 1903.

[13] Kraus & Přibram: Über Choleravibrionen und andere pathogene Vibrionen«. Ctbl. f. Bakt. Orig. 41. 15 u. 155, »Zur Frage der Toxinbildung des Choleravibrio«. Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 39. S. 999.

[14] Kraus & Prantschoff: »Über Choleravibrionen und andere Vibrionen«. Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 11. S. 299, und Ctbl. f. Bakt. Orig. 41. 377, 480.

[15] Brau & Denier: Comptes rend. de l'acad. des Sciences. 1906.

[16] Kraus & Russ: »Über Toxine und Antitoxine des Choleravibrio«. Ctbl. f. Bakt. I. Orig. 45. S. 1. 1907.

[17] Rothberger: Zit. bei Kraus u. Russ l. c.

[18] Arinkin: »Zur Kenntnis der Toxine (Endotoxine) der Vibrionen«. Biochem. Zeitschr. VI, 2/3, p. 226, 1907.

[19] Kraus: Über Vibrionentoxine u. Haemotoxine. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie. Berlin, Juni 1906, vgl. auch: Wiener klin. Wochenschr. 1906, No. 2, p. 655.

V. Dysenterietoxin.

[20] Rosenthal: »Das Dysenterietoxin (auf natürlichem Wege gewonnen)«. Deutsch. med. Wochenschr. 1905, No. 7. »Ein neues Dysenterieheilserum und seine Anwendung bei Dysenterie«. Ibid. 1904, No. 19, S. 691.

[21] Todd: »Über ein Antitoxin bei der Dysenterie«. Brit. medic. Journ. 5. XII. 03. u. On a dysenterie toxin and antitoxin. Journ. of Hyg. IV. 48.

[22] Kraus & Doerr: »Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie«. Ztschr. f. Hyg. 55. 1906. 1, S. 1 u. Monatsschr. f. Gesundheitspfl. 1904. No. 11.

[23] Doerr: »Das Dysenterietoxin«. Wien. klin. Wochenschr. 1906, No. 41, vgl. dazu oben zitierte Arb., Wien. klin. Wochenschr., 1907, 1, S. 3.

[23a] Kolle, Heller und de Mestral. »Unters. üb. Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung.« Arb. a. d. Instit. z. Erforsch. d. Infektionskrkh. i. Bern usw. Heft 1, S. 1. 1908 und: Deutsche med. Wochenschr. 1908, No. 19.

VI. Typhus- u. Paratyphus-toxine; VII. Mäusetyphus- u. Schweinepest-toxine:

[24] Bandi: Contributo allo studio del tifo sperimentale. Ufficiale sanit. 1889. p. 145 u. 192.

[25] Chantemesse: Sur la toxine typhoide soluble. Comptes rend. de la Soc. de biol. 1897. Janvier.

[26] Rodet, Lagriffoul et Aly Wahby: La toxine soluble du bazille d'Everth. Ctbl. f. Bakt. I. 36, 4. p. 593.

[27] Kraus & v. Stenitzer: »Über Toxine des Typhusbazillus«. Wien. klin. Wochenschr. 1907 No. 12, S. 344.

[28] Dieselben: »Über Paratyphustoxine u. deren Neutralisation mit Antitoxin«. Wien. klin. Wochenschr. 1907, No. 25.

VIII. Staphylokokkentoxin.

[29] Salvioli: »Über die physiologische Wirkung der löslichen Produkte einiger Bakterien und besonders der pyogenen Stayhylokokken«. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 13, S. 307.

[30] Kraus u. Přibram: »Über Staphylokokkentoxin und dessen Antitoxin«. Wien. klin. Wochenschr. 1906, No. 17, p. 493.

[31] Bail u. Weil: »Weitere Versuche über Staphylokokkenaggressivität«. Wiener klin. Wochenschr. 1906, No. 14, S. 408.

IV.

Opsonine und Bakteriotropine.

Von

F. Neufeld.

Einleitung.

Die ersten grundlegenden Beobachtungen über die Rolle, welche dem Serum bei der Phagocytose zukommt, wurden im Jahre 1895 von Denys in Gemeinschaft mit Leclef angestellt. Diese Beobachtungen wurden ermöglicht durch eine neu geschaffene Technik, die sich in der Folge als außerordentlich bedeutungsvoll erwiesen hat, nämlich durch Phagocytoseversuch im Reagenzglase, bei welchem aus dem Tierkörper entnommene, überlebende Leukocyten mit Bakterien und Serum in verschiedenen Kombinationen zusammengebracht wurden. Es zeigte sich, daß die isolierten Leukocyten die ihnen im lebenden Tierkörper zukommende Fähigkeit zur Phagocytose auch noch im Reagenzglase besitzen; hiermit war die Möglichkeit gegeben, über eine Anzahl prinzipiell wichtiger, bis dahin strittiger Fragen Aufschluß zu erhalten.

Zunächst prüften Denys & Leclef die Anschauung Metschnikoffs nach, wonach im Verlaufe der Immunisierung gegen gewisse Krankheitserreger eine »Erziehung« der Leukocyten eintreten soll, so daß die Zellen es allmählich »lernen«, den Kampf mit den pathogenen Mikroorganismen mit Erfolg aufzunehmen. Es ergab sich bei gegen Streptokokken immunisierten Tieren das eindeutige Resultat, daß die Leukocyten immunisierter Tiere den Streptokokken gegenüber ebensowenig eine Freßtätigkeit ausübten, wie die Leukocyten normaler Tiere; eine solche trat jedoch in ausgesprochenster Weise ein, sobald etwas Serum eines immunen Tieres hinzugefügt wurde, — dann war es jedoch völlig gleichgültig, ob die verwendeten Leukocyten von einem immunen oder einem normalen Tiere stammten.

Weitere Beobachtungen von Denys und seinen Schülern Marchand und Mennes bezogen sich auf die Verarbeitung der aufgenommenen Kokken im Innern der Phagocyten, ferner auf die entscheidende Rolle, die der Virulenz der Kokken bei ihrem Verhalten gegenüber den Zellen zukommt; bezüglich der Pneumokokkenimmunität wurden analoge Verhältnisse wie bei den Streptokokken festgestellt.

Trotzdem die Analogie zwischen den von Denys im Reagenzglas und den schon lange vorher von Metschnikoff u. a. im Tierkörper beobachteten Vorgängen eine ganz überraschende war, trug Metschnikoff doch zunächst Bedenken, die Gültigkeit der in vitro festgestellten Gesetzmäßigkeiten für die Verhältnisse im lebenden Tier anzuerkennen. In Deutschland herrschte damals im allgemeinen wenig Interesse für die Phagocytoselehre überhaupt, und so kam es, daß die bedeutsamen Entdeckungen Denys' zunächst nicht die verdiente Beachtung fanden, und daß das von ihm begonnene Werk erst seit dem Jahre 1904 wieder aufgenommen wurde.

Dabei ergab sich ganz von selbst das Bestreben, die Befunde Denys' mit der inzwischen hauptsächlich durch Ehrlich begründeten Immunitätstheorie in Beziehung zu bringen. Durch den Bindungsversuch nach Ehrlich-Morgenroth ließ sich feststellen, daß die Antikörper des Strepto- und Pneumokokkenimmunserums nicht an die Leukocyten, sondern ausschließlich an die zugehörigen Bakterien verankert werden: die Wirkung dieser Sera beruht also nicht, wie die Metschnikoffsche Schule bis dahin behauptet hatte, auf einer »Stimulierung« der Phagocyten, sondern auf einer Veränderung der Bakterien, welche sekundär eine Phagocytose zur Folge hat. Indem diese Auffassung gestattete, die phagocytoseauslösenden Antikörper zwanglos mit sonstigen Antistoffen des Serums in Parallele zu stellen, ergaben sich sogleich die weiteren Fragen, ob sie mit den bis dahin bekannten Serumstoffen identisch, oder ob sie als eine neue, eigene Art von Antikörpern anzusehen sind. Insbesondere wurde die Frage nach dem Verhältnis der bakteriotropen Stoffe — diese Bezeichnung wurde den von Denys entdeckten, thermostabilen Immunkörpern später beigelegt — zu den bakteriziden Ambozeptoren bei denjenigen Immunsera erörtert, bei denen sich, wie es u. a. bei den spezifischen Cholera- und Typhussera sowie bei den Antierythrocytensera der Fall ist, nebeneinander die zellösende Wirkung und die Phagocytosebeförderung feststellen läßt. Die Kontroversen über diesen Punkt sind noch nicht zum völligen Abschluß gebracht worden; in jedem Falle erscheinen die neueren Untersuchungen jedoch geeignet, die Gegensätze der Metschnikoffschen und der Pfeifferschen Schule einem Ausgleich entgegenzuführen, indem sie dazu führen, die lytische und bakteriotrope Eigenschaft der Immunsera als gleichberechtigte Faktoren nebeneinander anzusehen.

Offenbar ohne Kenntnis zu haben von den klassischen Versuchen Denys' und ohne engere Anlehnung an die herrschenden Immunitätstheorien, dagegen von Anfang an mit dem Ziele einer praktisch-klinischen Verwertung hat Sir A. E. Wright in Gemeinschaft mit Douglas u. a. seit dem Jahre 1903 die phagocytosebefördernde Rolle des Serums gegenüber einer Reihe von Mikroorganismen studiert. Die Möglichkeit hierzu bot ihm eine von Leishman (1902) entdeckte Methode, die Phagcoytose an den Leukocyten eines frisch von Menschen entnommenen Blutstropfens zu beobachten und den Grad derselben durch Zählung der gefressenen Bakterien vergleichend abzuschätzen; Leishman selbst hatte dabei bereits deutliche Unterschiede zwischen dem Blute normaler, kranker und spezifisch behandelter Personen festgestellt. Wright und Douglas bildeten diese Methode weiter aus und untersuchten in eingehendster Weise die phagocytoseerregende Wirkung des menschlichen Serums gegenüber einer Reihe von Mikroorganismen. Sie fanden, daß das frische Serum die Phagocytose gegenüber manchen Bakterien in

hohem Grade befördert, daß diese Eigenschaft des Serums aber beim Erhitzen auf 55—60° verloren geht. Die thermolabilen Stoffe, welche diese Wirkung hervorrufen, wirken auf die Bakterien, indem sie diese in bestimmter Weise verändern; diese Stoffe bezeichnen WRIGHT und DOUGLAS als Opsonine (nach dem griechischen opsonco: ich bereite zur Nahrung vor). Die Autoren fanden weiter, daß der Opsoningehalt gesunder Menschen nur innerhalb relativ enger Grenzen schwankt, daß dagegen bei Behandlung mit »Vaccinen« (Tuberkulinpräparaten, abgetöteten Staphylokokken) in vielen Fällen eine Vermehrung dieser Stoffe auftritt, während dieselben im Serum von unbehandelten Kranken teils ebenfalls in vermehrter, teils auch in verminderter Konzentration gefunden wurden. Hieraus ergab sich die Möglichkeit, die Opsonine in praktisch klinischer Hinsicht, nämlich zur Ergänzung der Diagnose und der Prognose sowie zur Kontrolle der immunisatorischen Behandlung von Krankheiten zu verwerten.

Da die Schwankungen im menschlichen Serum in der Regel nur geringe sind, so legt WRIGHT den größten Wert darauf, durch Zählung der durchschnittlich von einem Leukocyten aufgenommenen Bakterien wie das schon von LEISHMAN angegeben war, die Wirkung eines Serums quantitativ genau zu bestimmen.

WRIGHT sieht in den Opsoninen neuartige, einheitlich gebaute (nicht komplexe, erst durch Vermittlung von Komplement wirkende) Serumstoffe, und seine Meßmethode beruht auf dieser Voraussetzung. Auf Grund neuerer Untersuchungen sind jedoch die meisten Autoren zu einer anderen Anschauung gekommen: sie glauben, daß die Opsoninwirkung des Serums durch Zusammenwirken von Ambozeptoren und Komplement zustande kommt. Im Zusammenhang hiermit steht die Frage nach dem Verhältnis der Opsonine zu den Bakteriotropinen und nach dem Anteil, welcher den thermolabilen und den stabilen Serumstoffen bei der Wirkung der Immunsera zukommt. Eine Klärung dieser Fragen ist auch deswegen von großer Bedeutung, weil die WRIGHTsche Methode der quantitativen Bestimmung der Opsonine auf der Voraussetzung eines einheitlichen Baues dieser Stoffe und auf der Annahme einer Identität der Normal- und der Immunstoffe beruht.

Gleichviel aber, ob es sich bei den Beobachtungen WRIGHTS um neuentdeckte Stoffe oder um eine neue Wirkung schon bekannter Körper handelt, in jedem Falle kommt denselben besonders für die natürliche Immunität, daneben aber wahrscheinlich auch für die erworbene Immunität gegenüber einer Reihe von Infektionserregern eine hohe Wichtigkeit zu.

So sehen wir, daß sich auf Grund der angedeuteten, von verschiedenen Gesichtspunkten aus unternommenen Untersuchungen während der letzten Jahre ein sehr bemerkenswerter Umschwung in der Richtung vollzogen hat, daß man jetzt wohl ziemlich allgemein geneigt ist, der Phagocytose bei der Immunität gegenüber vielen Krankheitserregern teils für sich allein, teils neben der Serumlysis eine ausschlaggebende Rolle zuzusprechen; wir hätten demnach zurzeit — gewissermaßen als gleichberechtigt nebeneinander — drei Arten von Schutzstoffen im Serum zu unterscheiden: die antitoxischen, die zellösenden und die phagocytosevermittelnden.

Wenn die neuere Phagocytoselehre dazu geführt hat, in manchen grundlegenden Punkten die von der METSCHNIKOFFschen Schule konsequent festgehaltenen Anschauungen durch andere zu ersetzen, die sich in den Rahmen

der durch BEHRING, EHRLICH, PFEIFFER u. a. begründeten Theorien einfügen, so werden wir darüber nicht vergessen dürfen, daß im Grunde doch alle diese Bestrebungen auf den genialen, grundlegenden Entdeckungen METSCHNIKOFFS weiterbauen, und werden EHRLICH beistimmen, wenn er sagt, daß in den neueren Forschungen die Phagocytoselehre METSCHNIKOFFS »eine neue Blüte« erlebt.

Die nachfolgenden Ausführungen können in diesem Sinne als eine Ergänzung der von METSCHNIKOFF selbst in diesem Handbuche gegebenen Darstellung seiner Phagocytoselehre angesehen werden.

Die neueren Untersuchungen sprechen mit Wahrscheinlichkeit dafür, daß wir die Opsonine und die Bakteriotropine als zwei voneinander verschiedene Arten von Stoffen anzusehen haben; somit erscheint eine gesonderte Besprechung dieser Antikörper auch theoretisch gerechtfertigt. Praktisch empfiehlt sich eine solche Trennung schon wegen der Verschiedenheit der angewandten Methodik. Es sollen daher im folgenden zuerst die bakteriotropen Stoffe, sodann die Opsonine besprochen werden; diese Reihenfolge ist einmal deswegen gewählt, weil die Entdeckung der erstgenannten Stoffe zeitlich weit früher als die der letzteren erfolgt ist, vor allem aber, weil die bakteriotropen Stoffe sich nicht im normalen, sondern nur im Immunserum zu finden scheinen und die bei ihrer Wirkung in Betracht kommenden Verhältnisse schon aus diesem Grunde weit einfacher liegen.

A. Bakteriotropine.

Prinzip und Methodik der Bakteriotropinversuche.

Als Bakteriotropine bezeichnen wir spezifische thermostabile Stoffe der Immunsera, die, ohne die Bakterien sichtbar zu verändern, die Aufnahme derselben durch die Phagocyten befördern. Die Untersuchung der bakteriotropen Serumstoffe geschieht nach den von DENYS und seinen Schülern LECLEF, MARCHAND und MENNES festgelegten Prinzipien; die Methodik ist dann von NEUFELD, RIMPAU, HÜNE u. a. in mancher Hinsicht noch weitergebildet worden. Hier sollen zunächst einige grundsätzlich wichtige und zur Erklärung der Wirkungsweise der Bakteriotropine notwendige Gesichtspunkte der Methodik kurz erörtert werden.

Gewinnung der Leukocyten.

DENYS & LECLEF arbeiteten mit Leukocyten, die sie aus der Brusthöhle von Kaninchen entnahmen, die späteren Autoren benutzten z. T. Peritonealexsudate von Meerschweinchen, die durch Injektion von Aleuronat oder auch von reiner Bouillon erzeugt waren. NEUFELD, RIMPAU und TÖPFER fanden bei vergleichenden Untersuchungen die Verwendung von Meerschweinchenleukocyten aus dem Grunde vorteilhafter, weil sie hier seltener als bei Kaninchen schlecht bewegliche Zellen antrafen; dabei wurden die Exsudate von Tieren entnommen, die am Tage zuvor mit einer Aleuronataufschwemmung in Bouillon injiziert worden waren. Andere Autoren, wie BÄCHER, haben das Exsudat frühzeitiger, etwa 4 bis 8 Stunden nach der Injektion, entnommen. In der Regel, insbesondere zum Zweck größerer Versuchsreihen, wird man die Tiere zur Entnahme des Exsudates töten, doch kann man auch den lebenden Tieren mit einer Pravazspritze einen Teil des Exsudates entziehen. Es

muß dahingestellt bleiben, inwieweit die bei verschiedenen Entnahmen zu beobachtenden Schwankungen in der Aufnahmefähigkeit der Phagocyten auf individuelle Unterschiede, wie sie sich auch im Tierkörper zeigen, oder darauf zurückzuführen sind, daß die Zellen der künstlich erzeugten Exsudate gelegentlich in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt sind.

Man muß in jedem Falle mit der etwas ungleichmäßigen Beschaffenheit der Leukocyten rechnen (in ähnlicher Weise, wie wir bei Hämolyseversuchen das jeweils benutzte Komplement als einen etwas variabeln Faktor anzusehen gewohnt sind). Will man daher mehrere Sera in bezug auf ihren bakteriotropen Wert exakt vergleichen, so muß man die Prüfung entweder gleichzeitig mit denselben Leukocyten vornehmen, oder aber jedesmal ein Standartserum von bekannter Stärke mit benutzen (Neufeld & Hüne).

An Stelle der Exsudatleukocyten werden von manchen Autoren die Leukocyten des zirkulierenden Blutes benutzt; die Technik ist dann ähnlich, wie die von Leishman, Wright & Douglas für die Opsoninuntersuchung geschaffene. (Vgl. unten.)

Die Leukocyten sind durch ausgiebiges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von der anhaftenden Exsudatflüssigkeit zu befreien. Es ist dies ein prinzipiell wichtiger Punkt: da wir den Einfluß eines bestimmten Serums auf die Phagocytose prüfen wollen, so müssen wir die Anwesenheit von kleinen Mengen von anderem Serum und vor allem von Komplement ausschließen. In der Regel wird es genügen, die Zellen zweimal zu waschen, doch kann man ohne Schaden das Waschen noch öfter wiederholen (Löhlein, Hamburger & Heckma, Bächer u. a.); zulange fortgesetztes Zentrifugieren kann dagegen, wie die letztgenannten Autoren mit Recht hervorheben, zu einer Schädigung der Leukocyten — wohl infolge von Kompression — führen. Allerdings fanden Lambotte & Stiennon, daß die Leukocyten auch nach längerem Zentrifugieren (bei 2500 Umdrehungen in der Minute) nicht dauernd unbeweglich waren, sondern sich innerhalb $1/_2$—1 Stunde wieder erholten; für Phagocytoseversuche kommt es jedoch darauf an, den Leuocyten ihre volle Aktivität zu bewahren.

Verhalten der Leukocyten verschiedener Tierarten.

Im allgemeinen hat sich ergeben, daß es gleichgültig ist, von welcher Tierart die Leukocyten herstammen, insbesondere tritt die Phagocytose ebensogut ein, wenn Serum und Leukocyten von verschiedenen Tierarten, als wenn sie von derselben Art stammen (Denys & Marchand Neufeld & Rimpau u. a.); nur darf natürlich das fremde Serum nicht etwa direkt schädigend auf die Leukocyten wirken (Rüdiger & Davis, Bächer u. a.), was bei Bakteriotropinversuchen in der Regel nicht in Betracht kommen wird, da man meist mit stärkeren Serumverdünnungen arbeitet. Diese Erfahrungen stimmen gut mit der unten begründeten Auffassung überein, wonach sich der spezifische Vorgang bei diesen Versuchen ausschließlich zwischen dem Serum und den Bakterien abspielt, während die Leukocyten erst sekundär, gewissermaßen nur als Indikator der Serumwirkung in Betracht kommen.

Dementsprechend kann man die Phagocytose in vitro nicht nur an Meerschweinchen- und Kaninchenleukocyten beobachten, sondern ebensogut auch an Leukocyten von Menschen (dieselben können aus dem Blut

[Leishman, Wright usw.], aus einem frisch entstandenen Abszeß [Neufeld & Rimpau], aus cystitischem Urin [Löwenstein], aus meningitischem Exsudat [Davis] stammen) von Ziegen, Hunden, Katzen, Ratten usw. (Hectoen, Bächer u. a.) Rüdiger & Davis fanden, daß sogar die Leukocyten von niederen Tieren (niedere Wirbeltiere, Echinodermen, Mollusken, Würmer, Arthropoden), in vitro Bakterien zu fressen vermögen, sobald diese vorher durch das Serum von höheren Tieren entsprechend beeinflußt worden sind, und daß ferner Sera von Kaltblütern Bakterien so präparieren können, daß sie durch Warmblüterphagocyten aufgenommen werden. Natürlich ist damit nicht gesagt, daß die verschiedenen Leukocytenarten quantitativ die gleiche Fähigkeit zur Phagocytose besitzen.

Daß die Leukocyten nicht nur in vitro, sondern auch im Körper eines fremden Tieres längere Zeit ihre Freßfähigkeit bewahren, geht aus den Versuchen von Pettersson hervor. Der Autor spritzte Meerschweinchen intraperitoneal fremde Leukocyten, die aus Exsudaten anderer Tiere gewonnen waren, zugleich mit Typhusbazillen und Immunserum ein, und sah eine äußerst lebhafte Phagocytose nicht nur dann eintreten, wenn die injizierten Leukocyten von einem anderen Meerschweinchen, sondern auch wenn sie von einem Kaninchen oder von einer Katze stammten.

Haltbarkeit der Leukocyten.

Nach der Entnahme aus dem Tierkörper bewahren die Exsudatleukocyten die Fähigkeit zur Phagocytose mehrere Stunden lang anscheinend unverändert; bei im Eisschrank aufgehobenen Zellen zeigt sich diese Fähigkeit noch nach 24 und 48 Stunden teilweise erhalten, ebenso nach Lambotte & Stiennon nach 8-stündigem Verweilen bei 37°. Natürlich wird man in der Regel möglichst frisch entnommene Exsudate benutzen. Es empfiehlt sich, die Lebensfähigkeit der Zellen vor dem Versuch zu prüfen, wozu die Betrachtung eines ungefärbten Präparates — ohne künstliche Erwärmung — genügt (Neufeld & Hüne): Die Mehrzahl der Leukocyten muß deutliche Ausläufer zeigen, wobei man jedoch weniger auf plumpe Pseudopodien als auf längere, feine und spitze (filiforme) Ausläufer zu achten hat. Exsudate mit unbeweglichen Leukocyten, die man bisweilen erhält, sind nicht zu verwenden.

Die Beteiligung der verschiedenen Leukocytenformen bei der Phagocytose

in vitro scheint mit den entsprechenden Beobachtungen im Tierkörper übereinzustimmen. Wie von Metschnikoff immer betont worden ist, beteiligen sich an der Phagocytose gegenüber den meisten Bakterienarten ganz überwiegend die polynukleären Zellen, dasselbe ist auch im Reagenzglase der Fall. Die Exsudate, die man bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Injektion von Aleuronat oder Bouillon erhält, bestehen zum überwiegenden Teil aus polynukleären Zellen. Ganz indifferent verhalten sich übrigens auch die mononukleären (Makrophagen) nicht; z. B. gegenüber Streptokokken (Neufeld & Rimpau) und B. coli (Bächer) nehmen auch sie einen, wenn auch nur geringeren Anteil an der Phagocytose. Inwieweit die Makrophagen imstande sind, die gefressenen Bakterien auch zu verdauen, bedarf wohl noch weiterer Beobachtung. Umgekehrt spielen die Makrophagen im Tierkörper (Metschnikoff) wie im Reagenzglase den roten Blutkörperchen gegenüber die

weitaus größere Rolle, jedoch sieht man stets auch zahlreiche mit Erythrocyten gefüllte polynukleäre Zellen. Ebenso werden andere tierische Zellen, wie Leukocyten und Spermatozoen, ferner Protozoen (einschl. Spirochäten), den Beobachtungen der METSCHNIKOFFschen Schule zufolge, im Tierkörper nur von Makrophagen gefressen.

Exsudate, die vorwiegend mononenkleäre Zellen enthalten, soll man nach GENGOU und OPIE durch Injektion fremder Erythrocyten oder Blutkörperchenschatten erhalten. Daß auch isolierte Organzellen zu Phagocytoseversuchen in vitro benutzt werden können, zeigen die Versuche von BRISCOE; der Autor beobachtete die Aufnahme von Blutkörperchen und Bakterien durch mononukleäre Zellen der Lungenalveolen. Er konnte dabei feststellen, daß die Blutkörperchen und Bakterien stärker gefressen wurden, wenn sie vorher durch spezifisches Serum sensibilisiert waren. Vielleicht läßt sich diese Versuchsanordnung, deren Ergebnisse BRISCOE durch parallele Versuche in vivo kontrollierte, auch für andere Organzellen mit Vorteil benutzen.

Haltbarkeit der bakteriotropen Serumstoffe.

Falls frisches Serum zum Versuch benutzt wird, so ist dasselbe in der üblichen Weise bei 55—60° zu inaktivieren; auch durch Erhitzen auf 62—63° (1/2—3/4 Stunde) werden nach NEUFELD & HÜNE die Bakteriotropine nicht geschädigt. Das Erhitzen geschieht, um die Anwesenheit von Komplement auszuschließen, da dieses im Verein mit den stets vorhandenen Normalambozeptoren gegenüber vielen Bakterienarten phagocytosebefördernd wirkt; gegenüber anderen fehlt ein solcher Einfluß, z. B. gegenüber hochvirulenten Strepto- oder Pneumokokken, bei denen daher nach NEUFELD & RIMPAU ein Zusatz von komplementhaltigem Serum ohne Wirkung ist.

Die Bakteriotropine werden durch längeres Aufbewahren der Sera sowie durch Karbolzusatz nicht geschädigt; NEUFELD & HÜNE fanden ein über 3 Jahre lang aufgehobenes Choleraserum noch stark bakteriotrop. Ob die Antikörper jedoch in allen Sera so beständig sind, bedarf wohl noch genauerer Untersuchung; von anderen Antikörpern ist es bekannt, daß z. B. die Cholera- und Typhusagglutinine recht lange haltbar sind, während das Agglutinin für Tuberkelbazillen und für Pneumokokken sich bereits in einigen Wochen stark abschwächt. Voraussichtlich werden die Bakteriotropine sich im Reagenzglasversuch ebenso lange nachweisen lassen, wie die betreffenden Sera im Tierversuch wirksam bleiben.

Ein Versuch von WRIGHT & REID spricht dafür, daß wenigstens die Bakteriotropine des Tuberkuloseserums gegen Licht wenig resistent sind. Die Autoren fanden, daß das inaktivierte Serum eines mit Tuberkulin behandelten Menschen durch direktes Sonnenlicht in 6 bis 8 Stunden seine vorher ziemlich beträchtliche phagocytosebefördernde Wirkung verlor.

Quantitative Messung der Bakteriotropine.

Bei jeder Untersuchung auf Bakteriotropine ist es unerläßlich, abgestufte Verdünnungen des Serums anzuwenden; mit unverdünntem Serum kann man m. E. eine exakte Untersuchung auf Tropine ebensowenig vornehmen, wie auf Agglutinine oder spezifische Amboceptoren. NEUFELD, HÜNE & BICKEL

benutzten Verdünnungen zwischen 1 : 5 und 1 : 1000; sie bestimmten den bakteriotropen Titre eines Immunserums dadurch, daß sie den Grad der bei den verschiedenen Verdünnungen eintretenden Phagocytose, sowie die unterste Verdünnungsgrenze feststellten, in der das Serum noch eine zweifellose Phagocytosebeförderung gegenüber der natürlich jedesmal anzulegenden Kontrolle erkennen ließ. Außer der Kontrolle mit Kochsalzlösung sind natürlich auch solche mit inaktiviertem Normalserum anzulegen, sobald man sich nicht schon genügend überzeugt hat, daß normale Sera dem betreffenden Bakterienstamm gegenüber ohne Einfluß sind. Daß ein genauer Vergleich verschiedener Sera nur bei Benutzung der gleichen Leukocyten möglich ist, wurde oben bereits erwähnt. Man erhält aber in diesem Falle nach Neufeld & Hüne durchaus konstante Vergleichswerte, indem bei wiederholten Versuchen das relative Verhältnis der Stärke verschiedener Sera zueinander, auch wenn es sich nur um geringe Differenzen handelt, gleich bleibt. Die absoluten Werte zeigen dagegen wegen der ungleichen Beschaffenheit der Leukocyten gewisse Schwankungen; will man daher einen absoluten Maßstab haben, so muß man bei jedem Versuch ein Serum von bekannter Stärke als Standardserum mitbenutzen und die gefundenen Zahlen danach umrechnen.

Am zweckmäßigsten ist es wohl, wie Neufeld & Bickel bei Versuchen über die Phagocytose von Blutkörperchen und Neufeld bei Untersuchung der Meningokokkenphagocytose beschreiben, zuerst das Serum in abgestuften Mengen einzufüllen, wobei die Verdünnungen so gewählt werden, daß immer nur eine kleine Flüssigkeitsmenge, zweckmäßig nicht über 0,1 eingebracht wird; dann bringt man in jedes Röhrchen, indem man Pipetten benutzt, die etwa gleich große Tropfen ergeben, bestimmte Mengen, z. B. je einen Tropfen der Bakterienemulsion und je zwei Tropfen der Leukocytenemulsion. Dabei ist das optimale Verhältnis der Bakterienmenge für die betreffende Kultur zu wählen, — ein sehr wichtiger Punkt, wenn man gute Präparate erhalten, und ebenso, wenn man eine exakte Titrebestimmung vornehmen will, da man nur auf diese Weise noch bei Anwesenheit geringer Serummengen deutliche Ausschläge erhält. Bei Untersuchung spezifischer Sera in der angegebenen Weise wird es meist genügen, das Serum von 0,01 abwärts abzustufen, z. B. 0,01—0,005—0,002—0,001—0,0005 usw., je nach Stärke der Sera. Bei Zusatz größerer Serumdosen muß man sich eventuell durch Kontrollen davon überzeugen, daß das Serum nicht einen schädigenden Einfluß auf die Leukocyten ausübt. Die Berechnung des Titres geschieht dann am einfachsten und exaktesten nach der absoluten Menge des zugesetzten Serums, oder auch, wie in den Versuchen von Neufeld & Hüne, durch Angabe des Verhältnisses, in dem die Serummenge zum Gesamtvolumen der in jedem Röhrchen enthaltenen Flüssigkeit steht. Vgl. die näheren Angaben am Schlusse dieses Abschnittes, S. 313—315.

Aber auch wenn es sich nicht um die quantitive Bestimmung eines bakteriotropen Serums handelt, sollten immer mehrere Verdünnungen untersucht werden, weil nicht ganz selten die Phagocytose in den Röhrchen mit dem stärksten Serumgehalt schwach sein oder ganz ausbleiben kann. Bisweilen kommt die bakteriotrope Wirkung, wie oben hervorgehoben, nicht zur Geltung, weil fremdes Serum in konzentriertem Zustande die Phagozyten schädigen kann; in anderen Fällen, besonders bei Zusatz einer zu geringen Bakterienmenge und bei solchen Bakterien-

arten, die sich (wie insbesondere Vibrionen) im Innern der Zellen sehr schnell auflösen, kann das ganze Phänomen bei starkem Serumgehalt zu schnell ablaufen, so daß zur Zeit der Entnahme nur noch wenig davon zu finden ist (Dean). Aber auch echte Hemmungserscheinungen bei Überschuß von Immunserum sind beobachtet worden, und zwar sowohl bei frischen, als bei älteren Serumproben (Neufeld & Bickel).

Verhalten der einzelnen Bakterienarten gegenüber den Phagocyten. Spontanphagocytose. Einfluß der Virulenz.

Die Bakterien werden in der Regel aus jungen Agarkulturen entnommen und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt; da einige Arten, insbesondere Choleravibrionen, beim Übertragen in Kochsalzlösung stark geschädigt werden, so empfehlen Neufeld & Hüne stets etwas Bouillon zuzusetzen. Bei Strepto- und Pneumokokken benutzt man oft Bouillonkulturen.

Die einzelnen Bakterienarten verhalten sich den Leukocyten gegenüber, sobald sie mit ihnen nur in Kochsalzlösung oder in indifferentem Normalserum zusammengebracht werden, außerordentlich verschieden. Dabei hat sich in vielen Fällen nachweisen lassen, daß sich im Tierkörper die gleichen Verschiedenheiten, wie im Reagenzglasversuch zeigen, und daß insbesondere sehr oft die virulenten Stämme von den Phagocyten unberührt bleiben, während die avirulenten lebhaft aufgenommen werden. Auch in dieser Hinsicht verdanken wir Denys und seinem Schüler Marchand die grundlegenden Versuche.

Denys und Marchand fanden beim Vergleich eines hochvirulenten und eines avirulenten Streptococcus, daß der erstere nur bei Zusatz von spezifischem Serum phagocytiert wurde, während der letztere auch in den Kontrollpräparaten stark gefressen wurde. Dies entspricht völlig dem Verhalten im Tierkörper.

Später sind von vielen Beobachtern entsprechende Befunde mitgeteilt worden, und es ist heute allgemein anerkannt, daß der Virulenzgrad der benutzten Kulturen von der größten Wichtigkeit für alle Phagocytoseversuche ist

Bei Cholera und Typhus fanden Neufeld & Hüne, daß avirulente Stämme oft so starke Spontanphagocytose zeigten, daß sie zu Phagocytoseversuchen nicht verwendbar waren, während virulente Stämme in den Kontrollpräparaten der Phagocytose nur wenig unterlagen. Eine avirulente Cholerakultur, die zunächst ohne Serumzusatz sehr stark gefressen wurde, zeigte, nachdem sie durch Tierpassagen virulent gemacht worden war, ein ganz entgegengesetztes Verhalten. Die Virulenzschwankungen gingen jedoch nur innerhalb gewisser Grenzen mit dem Verhalten der Stämme zu den Phagocyten parallel; ähnliches läßt sich ja auch im Tierkörper beobachten. Weiter haben die Beziehung der Virulenz zur Phagocytose Dean, Bail & Rubritius an Typhusbazillen untersucht; eine ausgezeichnete Parallelität in dem Verhalten in vitro und im Körper gegenüber den Phagocyten konnte Löhlein bei zwei verschiedenen Colistämmen beobachten. Weitere Beobachtungen über das verschiedene Verhalten virulenter und avirulenter Bakterienstämme sind von Hectoen, Rosenow u. a. mitgeteilt worden.

Verhalten abgetöteter Bakterien.

Eine weitere wichtige Beobachtung, die zuerst von Denys' Schüler Marchand mitgeteilt wurde, betrifft das Verhalten abgetöteter Bakterien. Man hätte vielleicht erwarten können, daß abgetötete Bakterien ohne weiteres von den Phagocyten aufgenommen werden würden. Dies ist jedoch keineswegs der Fall, vielmehr setzen die durch Hitze, Alkohol, Phenol usw. abgetöteten Streptokokken, vorausgesetzt daß es sich um hochvirulente Stämme handelt, der Phagocytose denselben Widerstand entgegen wie lebende. Neufeld & Rimpau, Hectoen, Levaditi & Inmann u. a. bestätigten, daß abgetötete virulente Kokken erst nach Zusatz von Immunserum phagocytiert werden. Bei manchen Bakterienarten, insbesondere bei Tuberkelbazillen (vgl. unten) werden zum Phagocytoseversuch in der Regel abgetötete Kulturen benutzt; sogar vorher mit Karbolfuchsin gefärbte Tuberkelbazillen lassen sich nach Campbell dazu verwenden. Übrigens werden, wie ich gelegentlich beobachtete, auch Cholera- und Typhusbazillen, die mit Fuchsin oder Methylenblau vorgefärbt sind, nach Zusatz spezifischen Serums von Phagocyten aufgenommen.

Zeitdauer des Reagenzglasversuches und weitere Einzelheiten der Versuchstechnik.

In Übereinstimmung mit dem Verhalten im Tierkörper zeigen die hochvirulenten Strepto- und Pneumokokken die »reinsten« Kontrollen, d. h. auch nach 2—3stündigem Aufenthalt bei 37° findet sich in den Kontrollen mit Kochsalzlösung oder Normalserum so gut wie gar keine Phagocytose (Denys mit Leclef und Marchand, Neufeld & Rimpau, Hectoen, Rosenow, Rüdiger u. a.), ebenso fehlt die Spontanphagocytose bei Ruhrbazillen fast völlig (Wright & Douglas, Dean, Händel), Bei Typhus und Paratyphus tritt sie zuweilen deutlicher hervor, doch gelingt es meist leicht, virulente Stämme zu finden, bei denen innerhalb $1^1/_2$—2 Stunden die Kontrollpräparate nur sehr geringe Aufnahme zeigen. Bei Cholerabazillen ist es dagegen oft schwierig, einen geeigneten Stamm zu finden; einmal zeigt sich meist stärkere Spontanphagocytose als bei den bisher genannten Mikroorganismen, sodann erschwert der rapide Zerfall, den die Vibrionen mancher Stämme zeigen, die Beobachtung der Phagocytose. (Über ähnliche Verhältnisse bei Meningokokken vgl. unten.) Man tut daher gut, für Choleraversuche eine kürzere Beobachtungszeit, $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde, zu wählen, während für die anderen oben genannten Bakterienarten eine $1^1/_2$—2stündige Beobachtung empfohlen wird (Neufeld & Hüne). Als weiterer störender Umstand kommt bei den Vibrionen noch die schnelle Schädigung der Phagocyten durch das Vibrionengift hinzu. Oft wird es zweckmäßig sein, sich durch wiederholte Entnahmen in verschiedenen Zeitabständen von dem Fortschreiten des Prozesses zu überzeugen, um die richtige Entnahmezeit festzustellen.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, das richtige Verhältnis zwischen der Menge der zuzusetzenden Bakterien und Zellen zu treffen; auch hier gilt es optimale Bedingungen für den Eintritt der Phagocytose herzustellen. Im allgemeinen ist es besser, die Bakterienmenge zu groß, als zu klein zu wählen, so daß auch bei stärkster Phagocytose ein erheblicher Überschuß von freien Bakterien übrig bleibt. Neufeld & Hüne gingen so vor, daß sie etwa drei Ösen Agarkultur in 1,0 Bouillon aufschwemmten; hier-

von wurde je ein Tropfen mit einem Tropfen der zu untersuchenden Serumverdünnung und zwei Tropfen Leukocytenaufschwemmung gemischt.

Für die meisten Bakterienartenarten hat sich mir später die Verwendung noch konzentrierter Bakteriensuspensionen als vorteilhaft erwiesen.

Orientierende Untersuchungen kann man anstellen, indem man im hängenden Tropfen je ein Tröpfchen Kultur, Leukocyten und Serum mischt (NEUFELD & RIMPAU); die Methode gestattet eine direkte Beobachtung der phagocytären Vorgänge, ev. am geheizten Objektisch.

Die Beurteilung der Phagocytose geschieht durch Ausstrichpräparate, die mit Methylenblau (NEUFELD & HÜNE), nach GIEMSA (BÄCHER u. a.) mit Thionin, oder mit Methylgrün-Pyronin (nach PAPPENHEIM) gefärbt werden (BÄCHER, ROSENTHAL, PAPPENHEIM).

Die Versuche werden fast stets bei etwa 37° angestellt; doch geht aus Versuchen von BÄCHER, RÜDIGER & DAVIS, LEDINGHAM u. a. (s. S. 353) hervor, daß Leukocyten auch bei niedriger Temperatur zu lebhafter Phagocytose fähig sind. Hiernach erscheint es fraglich, ob den aktiven Bewegungen der Leukocyten überhaupt eine große Bedeutung für die Aufnahme von Bakterien zukommt.

Normales Serum wirkt, sobald es inaktiviert ist, auf die Mehrzahl der Bakterienarten nicht phagocytosebefördernd, so daß man für viele Versuche an Stelle der Kochsalzlösung in den Kontrollröhrchen Normalserum nehmen kann. (DENYS, WRIGHT & DOUGLAS, NEUFELD & RIMPAU, BÄCHER u. a.). Dies ist theoretisch von großem Interesse; wir müssen annehmen, daß die Tropine im Gegensatz zu der für die lytischen Amboceptoren von EHRLICH vertretene Annahme nicht bereits im normalen Körper vorgebildet sind, sondern erst bei der Immunisierung entstehen.

Bei einigen Bakterienarten findet jedoch eine deutliche Phagocytosebeförderung durch inaktives Normalserum statt; dieses relativ seltene Vorkommnis wird weiter unten besprochen (S. 358).

Daß die Leukocyten im allgemeinen in reiner Kochsalzlösung ebensogut ihre Funktion ausüben, wie im homologen Serum, geht auch aus den Untersuchungen von HAMBURGER & HEKMA über die Phagocytose von Kohlepartikeln hervor. In ähnlicher Weise haben auch ACHARD & FEUILLÉ die Aktivität der Phagocyten durch Versuche mit chinesischer Tusche gemessen. Über Phagocytose in anisotonischen Lösungen, sowie über den Einfluß von verschiedenen Salzen, Säuren, Alkalien, Desinfizientien usw. auf die Tätigkeit der Leukocyten vgl. HAMBURGER & HEKMA, MANWARING & RUH, WRIGHT & REID, SELLARDS, NEISSER & GUERRINI.

Spezielle Versuchstechnik.

Bei den Phagocytoseversuchen in vitro empfiehlt sich durchaus die Innehaltung einer ganz bestimmten Technik; als Beispiel einer solchen wird im folgenden die kürzlich von mir für die quantitative Messung der bakteriotropen Stoffe des Meningokokkenserums vorgeschlagene Methodik abgedruckt (aus der »Medizinischen Klinik« 1908, Nr. 30); durchaus dieselben Prinzipien gelten auch für die Reagensglasversuche mit anderen Bakterienarten.

Die Leukocyten werden von mittelgroßen Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion von etwa 5,0 mit etwas Aleuronat versetzter Bouillon gewonnen; vor der Injektion wird das Gemisch im Dampftopf oder über der

Flamme sterilisiert. Die Tiere werden am Tage nach der Injektion getötet, die eröffnete Peritonealhöhle mehrfach mit größeren Mengen 0,85 proz. Kochsalzlösung (jedesmal 4—8 ccm, im ganzen 30—60 ccm) ausgewaschen, indem man durch Reiben und Umrühren mit der Pipette das an den Darmschlingen und am Netz haftende, oft zähe Exsudat abspült. Die leukocytenhaltige Waschflüssigkeit läßt man einige Minuten in den Zentrifugengläsern stehen, so daß sich Fibrinflocken und andere gröbere Partikel zu Boden senken, und gießt dann in neue Zentrifugenröhrchen über. Nun wird zentrifugiert, abgegossen, die dem Glase anhaftende Flüssigkeit mit Fließpapier abgesogen, der Bodensatz in frischer Kochsalzlösung aufgewirbelt, nochmals zentrifugiert und abgegossen.

Das Waschen schädigt die Leukocyten auch bei mehrfacher Wiederholung (die für die meisten Zwecke überflüssig ist) nicht; dagegen können die Leukocyten durch zu starkes, bzw. zu langes Zentrifugieren völlig unbrauchbar werden. Ich benutze eine kleine Wasserstrahlzentrifuge und zentrifugiere das erstemal etwa 4, das zweitemal 3 Minuten lang; dann ist die überstehende Flüssigkeit meist noch nicht völlig geklärt, und eine zu starke Kompression der Zellen nicht zu befürchten. Von der geeigneten Beschaffenheit der Leukocyten überzeugt man sich durch ein ungefärbtes Präparat; man sieht zwar keine Bewegungen an den Zellen, jedoch muß die Mehrzahl derselben ganz feine, filiforme Ausläufer zeigen, an manchen sieht man auch plumpe Pseudopodien.

Schließlich werden die Leukocyten in so viel Kochsalzlösung aufgeschwemmt, daß die Aufschwemmung, um ein von Meyer kürzlich empfohlenes Kriterium zu benutzen, mit bloßem Auge etwa ebenso aussieht, wie eine $^1/_3$ proz. Lecithinaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, die man sich, mit $^1/_2$ proz. Karbol konserviert, einige Zeit zum Vergleich vorrätig halten kann.

Die Bakterienaufschwemmung habe ich aus stark gewachsenen, etwa 20-stündigen Agarkulturen gewonnen. In der Regel zeigen die Meningokokken, nachdem sie einige Zeit im Laboratorium fortgezüchtet sind, auf sorgfältig (ev. mit Chapoteaupepton) zubereitetem Agar gutes Wachstum in einem dicken, grauweißen, nicht durchsichtigen Belag. Im Gegensatz hierzu sah ich auf einem weniger geeigneten Agar dünneres, durchsichtiges Wachstum; die Kokken aus diesen Kulturen zeigten nach $1^1/_2$—2 stündigem Stehen in den Reagenzgläschen, schon an den freigelegenen, besonders aber an den von Phagocyten aufgenommenen Exemplaren so starke Degeneration, Verlust der Färbbarkeit und Verklumpung, daß die Deutlichkeit der Präparate darunter erheblich litt. Man findet in solchen Fällen oft einige leidlich gefärbte Kokken in einer blaßgefärbten Masse liegend, die den Rest eines Kokkenhäufchens darstellt. Auf gutem Agar gewachsene Meningokokken müssen nach Ablauf der angegebenen Zeit in ihrer Mehrzahl, sowohl intrazellulär wie extrazellulär (soweit nicht Agglutination eingetreten ist), einzeln liegen und distinkt, wenn auch zum Teil nur schwach, gefärbt sein. Auf dieses Verhalten ist besonders zu achten, ev. ist ein anderer Stamm oder ein anderer Nährboden zu versuchen.

Derartige Agarkulturen werden aufgeschwemmt, indem man auf jedes Agarröhrchen 1 ccm einer Mischung von gleichen Teilen Bouillon und Kochsalzlösung nimmt. Es ist vorteilhaft, so konzentrierte Bakterienaufschwemmungen zu benutzen, da man nur auf diese Weise maximale Ausschläge, d. h. deutliche Phagocytose noch in starken Serumverdünnungen erhält. Man beobachtet dann, daß nach $1^1/_2$ Stunden viele Leukocyten sich so stark mit Kokken beladen haben, daß sie dadurch zugrunde gehen; hierdurch wird jedoch die Beurteilung der eingetretenen Phagocytose nicht beeinträchtigt.

Durch Zusatz allzu großer Bakterienmengen kann allerdings die Phagocytose schließlich behindert werden; es ist einer der wichtigsten Punkte unserer Technik, das optimale Verhältnis zwischen Bakterien- und Leukocytenmenge zu treffen. Ev. werden, je nach dem Wachstum der Kulturen, kleine Abweichungen von dem angegebenen Mengenverhältnis zweckmäßig sein.

Nun wird in kleine, etwa 5 cm lange Reagenzgläschen von ca. 12 mm Durchmesser zuerst eine abgemessene Menge der Serumverdünnung, bzw. Kochsalzlösung oder entsprechende Verdünnung von Normalserum gefüllt. Benutzt man ältere oder karbolversetzte Sera, so werden dieselben nicht eigens erhitzt; frische Sera müssen zunächst inaktiviert werden. Zweckmäßig stuft man die Serummengen zwischen 0,01 und 0,0002 ab, indem man das Serum 1 : 10 und 1 : 100 verdünnt und hiervon je 0,1, 0,05 und 0,02 einfüllt, bei hochwertigen Seris geht man noch etwas tiefer hinunter. Dann tropft man aus Pipetten, die annähernd Tropfen von 0,05 ccm geben, in jedes Röhrchen je einen Tropfen der Kulturaufschwemmung und je zwei Tropfen Leukocyten. Die Röhrchen werden bei 37° gehalten und nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Ausstrichpräparate gemacht. Während dieser Zeit haben sich die Leukocyten als fester Niederschlag am Boden der Gläschen festgesetzt; man gießt ohne aufzuschütteln die überstehende Flüssigkeit vollständig ab, entnimmt eine Platinöse voll von dem Bodensatz und verreibt dieselbe sorgfältig auf dem Deckglase. Je weniger Flüssigkeit man auf das Deckglas bringt, um so besser läßt sich das Material verteilen, sodaß man neben einigen größeren Zellhaufen möglichst viel isoliert liegende Leukocyten erhält. Die Fixierung geschieht mit Alkoholäther $\overline{aa}$, die Färbung mit einer etwas verdünnten Methylenblaulösung; die besten Resultate gaben mir alte Mansonlösungen, die viel Chromatinfarbstoff enthielten. Giemsapräparate ergaben lange nicht so klare Bilder.

Es empfiehlt sich, bei größeren Versuchsreihen stets zwei Kochsalzkontrollen anzulegen und die eine als erstes, die zweite als letztes Röhrchen der ganzen Reihe auszustreichen; die Anfertigung aller Ausstriche nimmt bei größeren Versuchen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde in Anspruch, und es ist daher zweckmäßig, sich zu vergewissern, daß während dieser Zeit in den Kontrollröhrchen keine nennenswerte Zunahme der Phagocytose erfolgt ist.

Das Schicksal der aufgenommenen Bakterien.

Was geschieht mit den Bakterien, nachdem sie von den Leukocyten aufgenommen sind? Für die meisten der untersuchten Bakterienarten, nämlich Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Typhus, Paratyphus (sowie für alle Angehörigen dieser Gruppe), Coli, Shiga und Flexnerruhrbazillen, für Cholera- und einige choleraähnliche Vibrionen ist der Nachweis geliefert worden, daß sie innerhalb der Zellen einer fortschreitenden Auflösung verfallen, die z. T. mit Bildung von Granula, z. T. unter anderen Degenerationsformen, wie kugeligen oder keulenförmigen Auftreibungen oder (wie bei den Kokken) einfach unter allmählichem Verlust der Färbbarkeit verläuft; von den Details der Vorgänge kann man sich durch öftere Entnahme in verschiedenen Zeitabständen leicht überzeugen. Die Verarbeitung der gefressenen Mikroorganismen geht bei einigen Arten (besonders den Vibrionen) schneller, bei Typhus- und besonders manchen Paratyphusstämmen erheblich langsamer vonstatten, sie ist jedoch bei allen oben genannten Arten durch die Beobachtungen von Denys, Leclef, Marchand, Gruber & Futaki, Neufeld, Rimpau, Hüne, Löhlein, Dean, Bächer u. a. sicher gestellt, ebenso auch für die Phagocytose von Erythrocyten. Soweit

darüber Beobachtungen vorliegen, verläuft die Auflösung innerhalb der Leukocyten im Reagenzglase durchaus in derselben Weise wie im Tierkörper. In beiden Fällen beobachtet man übrigens nicht selten, daß ein Leukocyt mehr Bakterien aufnimmt, als er verarbeiten kann, er kann dann, offenbar durch Giftwirkung der Bakterien, selbst degenerieren, worauf die noch mehr oder weniger gut erhaltenen Mikroorganismen wieder frei werden; dies spricht natürlich nicht dagegen, daß im allgemeinen die Auflösung der Bakterien der endgültige Effekt der Phagocytose ist.

Die Abtötung der Bakterien bei den Phagocytoseversuchen in vitro ist auch durch Kulturversuche nachgewiesen worden, so bereits von Denys für Streptokokken, von Rüdiger für Strepto- und Pneumokokken, von Rosenow für Pneumokokken, von Hectoen (an Hundeleukocyten) für Milzbrand, von Gruber & Futaki für Typhus-, von Neufeld für Cholerabazillen; z. T. wurde dabei sogar völlige Sterilisierung erzielt. Daß eine vollständige Abtötung der Keime bei den gewöhnlichen Bakteriotropinversuchen in der Regel nicht eintritt, geht schon aus den mikroskopischen Präparaten hervor, die fast stets noch zahlreiche in der Form erhaltene Bakterien zeigen; meistens setzt man ja bei diesen Versuchen, um deutliche Bilder zu erhalten, einen Überschuß von Bakterien hinzu. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die intrazelluläre Verdauung relativ langsam verläuft und daß wir nicht wissen, wie lange die Phagocyten in vitro ihre Verdauungskraft bewahren; bei langsam resorbierbaren Objekten, wie den Erythrocyten, reicht dieselbe offenbar in der Regel nicht aus, um den Prozeß ganz zu vollenden, trotzdem ist es wohl unbezweifelt, daß Phagocyten die Fähigkeit besitzen, die aufgenommenen Blutkörperchen schließlich völlig zu verdauen.

Diese Tatsache der intrazellulären Bakterienvernichtung ist natürlich von der allergrößten Wichtigkeit für die Auffassung der Bakteriotropine, sie allein gibt uns das Recht, dieselben überhaupt als Schutz- und Heilstoffe aufzufassen. Solange dieser Nachweis fehlt, hätte man das Recht, die Tropine ähnlich wie die Agglutine als spezifische Antistoffe anzusehen, für die sich eine unmittelbare Mitwirkung bei der Verteidigung des Körpers nicht nachweisen läßt. Man darf sich daher wohl auf den Standpunkt stellen, daß nur bei solchen Bakterien Tropine als Träger einer spezifischen Immunwirkung des Serums nachgewiesen sind, bei denen nicht nur die Aufnahme in die Leukocyten, sondern auch die Auflösung innerhalb derselben festgestellt ist, wozu in der Regel die mikroskopische Beobachtung der Degenerationserscheinungen bei den inkorporierten Bakterien genügen wird. Ein solcher Nachweis fehlt nun bisher für die Staphylokokken und die Tuberkelbazillen; ich möchte daher Bedenken tragen, die stabilen, erst bei spezifischer Behandlung sich bildenden phagocytosebefördernden Serumstoffe, die gegenüber diesen beiden Bakterienarten nachgewiesen sind (Wright & Douglas, Sobernheim, Dean, Neisser & Guerrini u. a.), völlig auf die gleiche Stufe mit den übrigen Tropinen zu stellen.

Eine solche Zurückhaltung erscheint um so mehr geboten, als die genannten beiden Bakterienarten auch in einem zweiten fundamentalen Punkte eine Ausnahmestellung einnehmen. Für alle übrigen der oben genannten Bakterienarten (und ebenso wiederum für Erythrocyten) läßt sich zeigen, daß die betreffenden Immunsera die Phagocytose im Tierkörper in gleicher Weise befördern wie im Reagenzglase und dabei zur

Abtötung der Bakterien führen; gerade diese Parallelität, die wiederum zuerst von DENYS und seinen Mitarbeitern für das Streptokokkenimmunserum nachgewiesen wurde, verleiht ja dem bakteriotropen Reagensglasversuch seine Bedeutung. Für das Tuberkulose- und das Staphylokokkenserum fehlen jedoch bisher beweisende Beobachtungen über die Schutzwirkung im Tierkörper.

Betreffs der Staphylokokken nehmen GRUBER & FUTAKI, sowie v. BAUMGARTEN an, daß sie im Innern der Phagocyten keineswegs geschädigt werden, sondern dort bessere Wachstumsbedingungen als in den Körperflüssigkeiten finden.

Es sei daran erinnert, daß wir manche pathogenen Bakterienarten, wie die Leprabazillen, im Körper in der Regel intrazellulär gelagert finden, ohne daß es sich nachweisen läßt, daß hier die Aufnahme in die Zellen einen Schutz für den Organismus bedeutet. Virulente Rotlaufbazillen werden bei empfänglichen Tieren rapid von Phagocyten aufgenommen, gehen in denselben aber nicht zugrunde, sondern wuchern ungestört weiter. Bekanntlich ist das gleiche bei Tuberkelbazillen der Fall; vgl. hierüber unten S. 362. Mit Rücksicht auf solche Fälle haben u. a. NEUFELD & RIMPAU, HECTOEN, GRUBER & FUTAKI, LÖHLEIN vor unberechtigter Verallgemeinerung der Bedeutung der Phagocytose, wie sie für eine Reihe von Mikroorganismen sicher gestellt ist, gewarnt.

Die intracellulare Auflösung insbesondere der Cholera-, Typhus- und Dysenteriebazillen wird nicht von allen Autoren anerkannt. WRIGHT & DOUGLAS nahmen an, daß, wenn man diese Bakterien intracellular in Granulaform sieht, es sich stets um solche Individuen handelt, die bereits, bevor sie aufgenommen wurden, in Granula verwandelt worden seien. Demgemäß träfe man gar keine Granula in den Zellen, wenn man durch Waschen der Leukocyten und Verwendung inaktiven Serums die Mitwirkung von freiem Komplement ausschließt. Entsprechende Beobachtungen an Typhusbazillen hat BÖHME jüngst berichtet.

Die Annahme, die genannten Bazillen könnten ohne von außen eingeführtes Komplement von den Phagocyten nicht abgetötet und in Granula verwandelt werden, ist nach meinen in diesem Punkte recht ausgedehnten Erfahrungen nicht haltbar; die entgegengesetzten Befunde lassen sich wohl nur durch zu kurze Beobachtungszeit erklären. Entnimmt man zu verschiedenen Zeiten Präparate, so kann man bei Verwendung inaktiven Immunserums und vielfach gewaschener Leukocyten beobachten, daß die Phagocyten erstaunlich große Mengen der genannten Bakterien, und zwar zum großen Teil unter Granulabildung aufzulösen vermögen. Noch beweisender sind die gleichen Vorgänge an Paratyphusbazillen, da bei diesen eine Auflösung durch komplementhaltiges Serum überhaupt nicht beschrieben ist.

LAMBOTTE & STIENNON haben beschrieben, daß die von den Phagocyten aufgenommenen Cholerabazillen nur dann in »Kugeln« umgewandelt würden, wenn freies Komplement vorhanden sei, die Autoren betonen jedoch, daß die Degeneration der Bazillen auch bei Fehlen von Komplement erfolgt, nur daß sie dann in anderer Form verläuft. NEUFELD & HÜNE sahen stets Granulabildung; bei Typhusbazillen sahen sie die intracellulare Verdauung in derselben Weise verlaufen, gleichviel, ob die Phagocytose durch inaktives verdünntes Immunserum oder durch komplementhaltiges Normalserum hervorgerufen war.

VON BAUMGARTEN bestreitet überhaupt die intracelluläre Vernichtung der Bakterien, bezieht sich dabei jedoch nur auf Tuberkelbazillen, Milzbrandbazillen und Staphylokokken und verallgemeinert, meines Erachtens mit Unrecht, die dort erhobenen negativen Befunde.

Auch Pettersson hat auf Grund von Tierversuchen den Leukocyten jede abtötende Kraft gegenüber den aufgenommenen Typhusbazillen abgesprochen, und die Phagocytose bei der Typhusinfektion der Meerschweinchen »in bezug auf die Keimvernichtung für irrelevant« erklärt; falls die Bazillen innerhalb der Zellen absterben, so sollte es durch die von außen mitgebrachten Serumlysine geschehen, die Bedeutung der Phagocytose sollte nur darin liegen, daß dadurch empfindlichere Zellen gegen das Gift der Bakterien geschützt werden. Im Gegensatz zu der insbesondere von Neufeld & Hüne vertretenen Ansicht sah Pettersson die natürliche sowohl wie die künstliche Immunität des Meerschweinchens gegen Typhus und Cholera als »reinen Typus einer durch lytische Serumstoffe hervorgerufenen Immunität« an. Die Befunde des Autors lassen sich aber wohl dahin deuten, daß die intracelluläre Verarbeitung der Typhusbazillen dabei nicht ausblieb, sondern nur, wie aus einer Angabe des Autors über den mikroskopischen Befund bei Entnahme nach 4—6 Stunden hervorzugehen scheint, sehr langsam erfolgte. Dies mag auf der besonderen Versuchsanordnung beruhen. Pettersson injizierte nämlich Meerschweinchen intraperitoneal kolossale Mengen von Bazillen, bis zu 20 Ösen einer virulenten Typhuskultur zusammen mit Immunserum und mit Exsudatleukocyten, die von anderen Meerschweinchen oder von Kaninchen oder Katzen entnommen waren. Die Versuchsergebnisse lassen sich daher mit denen der anderen Autoren nicht unmittelbar vergleichen.

In späteren Arbeiten hat Pettersson das Vorhandensein bakterizider Leukocytenstoffe gegenüber mehreren Bakterienarten, besonders gegen Milzbrand, Strepto- und Pneumokokken nachgewiesen und zugleich wichtige Beweise dafür beigebracht, daß dieselben von bakteriziden Serumstoffen völlig verschieden sind; auf diese, jetzt von der Mehrzahl der Autoren vertretene Ansicht wird unten eingegangen werden.

Parallelität der in vitro und in vivo beobachteten Phagocytose.

Wie oben erwähnt wurde ist, abgesehen von den Tuberkelbazillen und den Staphylokokken, die Bedeutung der Bakteriotropine für die Immunität bei den übrigen in Betracht kommenden Bakterienarten dadurch erwiesen worden, daß die Phagocytose erstens zur Abtötung der Keime führt, und daß zweitens sich zwischen dem Verhalten der Phagocyten zu den Bakterien in vitro und in vivo eine befriedigende Übereinstimmung ergeben hat. Dieser wichtige Punkt ist für die Streptokokken und Pneumokokken und deren spezifische Beeinflussung durch Immunserum durch die mehrfach zitierten, grundlegenden Versuche Denys' und seiner Schüler Leclef, Marchand & Mennes klargestellt worden; Neufeld & Rimpau u. a. haben das gleiche Ergebnis gehabt. Für die Typhus- und Cholerainfektion der Meerschweinchen haben Neufeld & Hüne die bekannten Angaben Metschnikoffs insoweit durchaus bestätigt, als sie eine zweifellose Steigerung der Phagocytose unter dem Einfluß des Immunserums feststellen konnten. Im Vergleich mit den Versuchen mit virulenten Strepto- und Pneumokokken ist hier insofern ein anderes Verhalten zu konstatieren, als neben der Phagocytose die spezifische Bakteriolyse auftritt, wobei das Verhältnis der im freien Serum aufgelösten und der von Phagocyten aufgenommenen Bakterien natürlich von einer Reihe von Faktoren abhängig ist und sehr verschieden sein kann; Neufeld & Hüne glauben, daß man in jedem Falle beide Phänomene nebeneinander beobachten kann. Dieselben Autoren fanden die Wirkung des bakterio-

tropen Paratyphus- und Hogcholeraserums auf die Bakterien dieser Gruppe im Meerschweinchenperitoneum sehr ausgesprochen. Bei Colistämmen hat LÖHLEIN die Parallelität der Vorgänge im Reagenzglase und im Tierkörper verfolgt. Das Meningokokkenserum übt nach JOCHMANN seine bakteriotrope Wirkung auch im Meerschweinchenperitoneum, nach FLEXNER & JOBLING im Meningealraum von Genickstarrepatienten und von infizierten Affen aus. Die Phagocytose von Blutkörperchen unter dem Einfluß von Antiserum im Tierkörper ist bekanntlich von METSCHNIKOFF u. a. vielfach festgestellt worden.

In einzelnen Fällen schien es aber zunächst, als ob zwischen dem bakteriotropen Reagenzglasversuch und den Befunden im Tierkörper ein prinzipieller Unterschied bestände. So werden virulente Milzbrandbazillen durch die Leukocyten empfänglicher Tiere im Reagenzglase lebhaft gefressen, wie LÖHLEIN, LAMBOTTE & STIENNON, GRUBER & FUTAKI fanden. Die Untersuchungen von LÖHLEIN und GRUBER & FUTAKI haben diese scheinbare Differenz dahin aufgeklärt, daß die genannten Bakterien im Tierkörper (sowie auch in vitro beim Wachstum in Serum) sich mit Kapseln umgeben, und daß sie alsdann vor den Phagocyten geschützt sind; bringt man solche »Kapselbazillen« in vitro mit Phagocyten zusammen, so bleibt auch hier die Phagocytose aus. Andererseits stellten DEUTSCH und LÖHLEIN fest, daß auch in der Bauchhöhle von Meerschweinchen nach Injektion von virulentem Milzbrand zunächst eine sehr lebhafte Phagocytose einsetzt, daß aber nach etwa 20 Stunden eine »zweite Generation«, nämlich eine von kapseltragenden Bazillen erscheint; diese leisten den Phagocyten Widerstand und vermehren sich unaufhaltsam. Es ergibt sich also völlige Übereinstimmung der Vorgänge in vivo und in vitro.

GRUBER & FUTAKI fanden ferner, daß die Milzbrandbazillen von Hühnerleukocyten in ähnlicher Weise gefressen und verdaut werden wie andere Bakterienarten, während Kaninchen- oder Meerschweinchenleukocyten die Milzbrandfäden nur umklammern und an ihnen entlang fließen, sie nach einiger Zeit aber wieder frei lassen. Auch hier sind aber nach GRUBER die Milzbrandbazillen während der Umklammerung abgetötet worden (»Kontaktötung«), der Endeffekt ist also derselbe. (In ähnlicher Weise können, wie GRUBERS Schüler RUCICKA beschrieben hat, auch Erythrocyten, ohne von Phagocyten aufgenommen zu werden, einer Abtötung durch Kontakttötung verfallen.) Man konnte nun daran denken, daß bei Wachstum im Serum eines von Natur milzbrandimmunen Tieres, wie es das Huhn ist, die Kapselbildung ganz ausbleiben oder daß die Leukocyten des Huhnes die Fähigkeit zeigen würden, auch Kapselbazillen zu fressen. Das ist nach GBUBER & FUTAKI aber nicht der Fall; nach späteren Untersuchungen von GRUBER & FUTAKI und SCHNEIDER beruht die Immunität in diesem Falle überhaupt nicht ausschließlich auf Phagocytose, sondern es spielen dabei neue, teils aus Leukocyten teils aus Blutplättchen stammende Schutzstoffe, die in der Blut- und Lymphflüssigkeit der einzelnen Tierarten in sehr verschiedenem Maße vorhanden sind, eine Rolle. Auch für die erworbene Immunität gegen Milzbrand ist die Rolle der Phagocytose noch durchaus strittig.

Durchaus ähnliche Verhältnisse, wie beim Milzbrand fand LÖHLEIN bei der Beobachtung der Phagocytose der Pestbazillen in vitro. Hochvirulente Pestbazillen werden im Reagenzglase von polynukleären Leukocyten der für Pest empfänglichsten Tiere, nämlich Ratten und Meerschweinchen, auch ohne Anwesenheit von Serum lebhaft gefressen.

Spritzt man aber dieselben Bazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, bei denen man durch vorherige Injektion von Bouillon ein leukocytenreiches Exsudat hervorgerufen hat, so beobachtet man die gleiche lebhafte Phagocytose wie im Reagenzglase; nach einiger Zeit taucht dann die »zweite Generation« der Kapselbazillen auf, die für die Leukocyten unangreifbar sind und sich ungehemmt vermehren (Metschnikoff, Denys, Markl).

Daß sich im Tierkörper virulente Bakterien von avirulenten durch ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber den Phagocyten unterscheiden, ist von Metschnikoff u. a. vielfach hervorgehoben worden, es sei im einzelnen auf die Arbeiten von Massart, Bordet, Marchand, Zilberberg & Zeliony verwiesen (Literatur s. bei Eisenberg); bei Streptokokken hat Bordet dabei ebenfalls eine Kapselbildung beobachtet. Aber auch solche Bakterien, bei denen es nicht zu einer ausgesprochenen Kapselbildung kommt, können beim Wachstum im Tierkörper morphologische Unterschiede gegenüber der künstlichen Kultur zeigen, so nehmen Coli- und Typhusbazillen im Meerschweinchenperitoneum größere Dimensionen an (Radzievsky, Bail & Rubritius, Tsuda) und zeigen bei Giemsafärbung einen rosafarbenen »Ektoplasma«-saum um das blau gefärbte »Endoplasma« (Eisenberg). Obwohl die ersten Beobachtungen über derartige Veränderungen schon lange zurückliegen (es sei erinnert an die Arbeiten von Metschnikoff, Savtschenko, Heim, Bail, Preisz), so sind die prinzipiellen Verschiedenheiten, die derartige »tierische Bazillen« von den »Kulturbazillen« auch in biologischer Hinsicht bieten (so in bezug auf den Widerstand, den sie vielfach der bakteriziden und der agglutinierenden Serumwirkung entgegensetzen), erst neuerdings, zum Teil im Zusammenhang mit Bails Aggressinlehre, besonders eifrig diskutiert worden (vgl. die eingehende Arbeit von Eisenberg, ferner Löhlein). Man hat darin vielfach eine Art Gegenwehr der Bakterien gegen die schädlichen Einflüsse des Organismus gesehen, wofür die Beobachtung Danysz' spricht, daß Milzbrandbazillen sich in vitro bei Züchtung in arsenhaltigen Nährböden mit einer schützenden Schleimhülle umgeben. Was die Phagocytose solcher Kapsel oder »tierischer« Bakterien betrifft, so liegen die Verhältnisse keineswegs überall so wie bei Pest- und Milzbrandbazillen, vielmehr werden die »tierischen« Bakteriengenerationen, wie die Beobachtung im Tierkörper, z. T. auch in vitro gezeigt hat, z. B. bei Streptokokken, Pneumokokken, Typhusbazillen (Tsuda) gut von Phagocyten gefressen. Bei Strepto- und Pneumokokken besteht in bezug auf das Verhalten den Phagocyten gegenüber nicht zwischen Kultur- und »tierischen« Bakterien, sondern nur zwischen virulenten und avirulenten Bakterien ein prinzipieller Unterschied; wie später noch ausgeführt werden wird, werden die ersteren nur unter dem Einfluß der spezifischen Bakteriotropine, die letzteren dagegen bereits unter dem Einfluß der Normalopsonine von den Phagocyten gefressen.

Bakteriotrope Immunstoffe gegen die einzelnen Bakterienarten.

Über das Auftreten von Bakteriotropinen gegenüber den einzelnen Bakterienarten sei folgendes erwähnt.

Die Verhältnisse bei Strepto- und Pneumokokken sind größtenteils bereits oben besprochen worden, sie haben gewissermaßen als Paradigma der Tropinwirkungen gedient. Weiterhin haben Neufeld & Rimpau festgestellt, daß sich, entsprechend der Schutzkraft im Tier-

versuch, die bakteriotrope Wirkung eines Streptopokkenserums nicht nur gegenüber einem bestimmten, sondern auch gegenüber andern Stämmen von virulenten Kokken zeigte. Was die Konzentration der Tropine im Streptokokkenserum betrifft, so geben NEUFELD & RIMPAU an, daß ein im Tierversuch stark wirksames Kaninchenserum im Reagenzglase bis etwa 0,003 ccm herab (mit 0,2 ccm Leukocytenaufschwemmung und 0,2 ccm Streptokokkenbouillonkultur gemischt), eine recht lebhafte Phagocytose auslöste. Die Autoren fanden ferner, daß jedes im Tierversuch wirksame Serum auch in vitro wirksam war, und daß beides etwa parallel zu gehen schien; genauere Versuche hierüber sowie über die Möglichkeit einer Wertbestimmung der Sera in vitro liegen jedoch nicht vor. Für das Pneumokokkenserum hat RÖMER entgegen den eindeutigen Beobachtungen von MENNES, NEUFELD & RIMPAU kürzlich bestritten, daß seine Wirkung auf Bakteriotropinen beruht; da jedoch irdendwelche näheren Angaben weder über die Versuche in vitro noch über den Schutzwert des Serums mitgeteilt werden, so kann zu dem abweichenden Urteil RÖMERS nicht Stellung genommen werden. Das Verhalten seines Immunserums in vitro zeigte nach RÖMERS Beschreibung nichts spezifisches, insofern als es nur labile Phagocytosestoffe und nur solche gegenüber avirulenten Stämmen enthielt.

Von NEUFELD & RIMPAU ist auf die engen Beziehungen hingewiesen worden, die zwischen den Bakteriotropinen und denjenigen Rezeptoren der Strepto- und Pneumokokkenzelle zu bestehen scheinen, die wir als Träger der Virulenz dieser Bakterien ansehen können. Danach sind die Tropine als ein Reaktionsprodukt des infizierten Organismus auf diese Rezeptoren anzusehen; nach den vorliegenden Erfahrungen ist durch Behandlung mit gänzlich avirulenten Stämmen eine Immunität gegen virulente Kokken nicht zu erzielen, dagegen ergeben Injektionen von abgetötetem, virulentem Material deutliche Immunität. Dagegen hat LEVADITI gefunden, daß die Tropine auch von avirulenten Kokken gebunden werden. Über die Rolle der Phagocytose bei der natürlichen Immunität gegen (wenig virulente) Strepto- und Pneumokokken vgl. unten in dem Abschnitt »Opsonine«.

Bakteriotrope Stoffe im Staphylokokkenimmunserum sind von DEAN, MARSHALL u. a. beschrieben und als hitzebeständig erkannt worden. NEISSER & GUERRINI fanden vollkommene Thermostabilität des Staphylokokkenimmunserums, während das Opsonin des Normalserums völlig thermolabil war. Die Entstehung des spezifischen Immunstoffes läßt sich daher nur am inaktivierten Serum verfolgen; die Titrebestimmung des Immunserums kann nur durch Benutzung abgestufter Verdünnungen erfolgen. NEISSER & GUERRINI fanden das Serum eines immunisierten Kaninchens noch in der Verdünnung 1 : 10000 bis 1 : 50000 wirksam; ein im Handel befindliches Pferdeserum zeigte ähnliche Werte.

Ein Vergleich dieser Versuche mit denen von DEAN und besonders denen von MOSS ist lehrreich; er zeigt, zu welchen Irrtümern eine schematische Übertragung der von LEISHMAN und WRIGHT ausgearbeiteten Technik des Opsoninversuches auf die Untersuchung bakteriotroper Immunsera führt. So ist MOSS durch die (für diesen Zweck) irrationelle Technik zu der, wie sich aus den obigen Daten ergibt, irrigen Annahme geführt worden, es sei unmöglich, bei Immunisierung von Kaninchen mit Staphylokokken spezifische Stoffe im Serum in größerer Menge zu erhalten.

Es wäre von Interesse, zu prüfen, ob derart hochwertige Staphylokokkensera eine entsprechende antiinfektiöse Wirkung im Tierversuch

entfalten. Früheren Versuchen zufolge (s. Neisser, dieses Handbuch, B. 4, 1157) rufen Staphylokokkensera im Tierversuch zwar Phagocytose hervor; ob dieselbe aber zur Abtötung der Kokken führte, ließ sich nicht erkennen und die, stets recht schwache, Schutzwirkung wurde von manchen Autoren mit Antitoxinen in Verbindung gebracht.

Die Phagocytose von Cholerabazillen unter dem Einfluß von Immunserum ist von Levaditi, Lambotte, Stiennon, Bächer u. a., sowie unter Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse von Neufeld & Hüne untersucht worden; dabei wurde eine bakteriotrope Wirkung noch bei starken Verdünnungen (bis zu 1 : 5000) beobachtet und die jahrelange Haltbarkeit der spezifischen Stoffe festgestellt. Auch die El-Tor-Vibrionen reagieren auf die Choleratropine (Neufeld & Händel); gegen andere Vibrionen (V. Elwers, V. Metschnikoff) lassen sich ebenfalls spezifische bakteriotrope Sera gewinnen. Wegen der Neigung vieler Vibrionenstämme zur Spontanphagocytose und zum rapiden intrazellulären Zerfall, wodurch auch die Phagocyten geschädigt werden, ist es bei Cholera erheblich schwerer, als z. B. bei Typhus oder Ruhr, gute Phagocytosepräparate zu erhalten, es kommt vor allem auf die benutzte Kultur, ferner darauf an, die Beobachtungszeit und das Mengenverhältnis zwischen Bakterien und Leukocyten richtig zu wählen.

Über Typhus- und Paratyphusbakterien liegen Untersuchungen von Leishman, Dean, Klien, Hectoen, Clark & Simonds, Schottmüller & Much u. a. vor. Neufeld & Hüne fanden eine starke bakteriotrope Wirkung des verdünnten Typhusimmunserums, dieselbe ging dem Gehalt der Sera an bakteriziden Ambozeptoren nicht parallel, wie sich besonders an Menschensera zeigen ließ; die Tropine scheinen bei Typhuskranken in der Regel viel später als die Lysine aufzutreten. Sera, die mit Paratyphus oder Hogcholerabazillen hergestellt waren, enthalten nach Neufeld & Hüne Tropine nicht nur für den eigenen Stamm, sondern auch, wie das der Wirkung der Sera im Tierversuch entspricht, für die übrigen Angehörigen derselben Gruppe (Psittakose, Mäusetyphus, Paratyphus, Hogcholera); dagegen enthalten sie keine bakteriziden Ambozeptoren für diese (homologen) Stämme (Töpfer & Jaffé, Neufeld & Hüne). Da weder das normale noch das spezifische Serum eine abtötende Wirkung auf Paratyphus erkennen lassen, so ist es evident, daß hier die intrazelluläre Granulabildung nicht auf mit eingeführten Serumstoffen beruhen kann. Die Wirkung der Sera greift aber weiterhin, entsprechend den Beobachtungen von Böhme und Bock im Tierversuch, auch auf Typhusbazillen über, und zwar üben sie auf diese sowohl eine bakterizide als eine bakteriotrope Wirkung aus. Dagegen enthielten umgekehrt die von Neufeld & Hüne untersuchten hochwertigen Typhussera weder bakterizide noch bakteriotrope Antistoffe gegen Paratyphus. Clark & Simonds fanden demgegenüber, daß bei Immunisierung von Kaninchen mit Typhus sowohl wie mit Paratyphus der Index für beide Arten stieg; sie bestimmten denselben mit inaktiviertem Serum, im übrigen meist unter Benutzung der Wrightschen Methode, während nach Klien die Benutzung von Serumverdünnungen (und Feststellung derjenigen Verdünnung die den Index 0,5 ergibt) weit bessere Ausschläge gibt. Neufeld & Hüne und Clark & Simonds stimmen darin überein, daß auch die heterologen Tropine von der zur Immunisierung benutzten Bakterienart absorbiert werden. Über einige weitere Befunde bei Untersuchung der Sera von Patienten vgl. den Abschnitt »Opsonine« (S. 371).

Auch im Ruhrimmunserum lassen sich bakteriotrope Stoffe nach-

weisen (DEAN, HÄNDEL), der letztere Autor untersuchte quantitativ die Antistoffe des Shiga-Kruse-, Flexner- und Y-Ruhrserums und fand, ähnlich wie bei den Agglutininen, in gewissen Fällen ein Übergreifen derselben auf die anderen Typen. Die Beobachtungen über Ruhrtropine werden dadurch erleichtert, daß hier die Spontanphagocytose kaum eine Rolle spielt. Die intracelluläre Granulabildung ist bei Ruhrbazillen sehr ausgesprochen.

Was die Meningokokkenantistoffe betrifft, so sei wegen der klinischen Beobachtungen von DAVIS, TAYLOR, FLEXNER, HOUSTON, RANKIN auf die Ausführungen über Opsonine verwiesen. Im Pferdeimmunserum hat zuerst JOCHMANN eine bakteriotrope Wirkung nachgewiesen, auch LÖHLEIN hat, wie KOLLE & WASSERMANN berichten, gelegentlich ähnliche Beobachtungen gemacht. Ich konnte kürzlich zeigen, daß bei Benutzung geeigneter Kulturen hochwertige Immunsera eine bakteriotrope Wirkung noch in Dosen bis zu 0,0002 herab erkennen lassen, und daß der bakteriotrope Titre, wie zu erwarten war, zwar oft, aber nicht regelmäßig dem Gehalt der Sera an Agglutininen und komplementablenkenden Antikörpern entspricht. Spezielle Angaben siehe oben S. 313 und 341.

Thermostabile phagocytosebefördernde Immunstoffe gegen den Erreger des Maltafiebers hat LEISHMAN nachgewiesen.

Bakteriotropine gegen Tuberkelbazillen konnte SOBERNHEIM im Serum eines immunsierten Pferdes, LÖWENSTEIN bei einem mit menschlichen Tuberkelbazillen behandelten Kaninchen nachweisen; dieses Kaninchenserum hatte auf Hühner- und Blindschleichentuberkelbazillen keine spezifische Wirkung. Über die bei Tuberkulosepatienten gefundenen stabilen Serumstoffe, sowie über die einschlägigen Tierversuche wird an anderer Stelle berichtet.

Im Pest- und Milzbrandserum sind Tropine beschrieben worden; doch muß dahingestellt bleiben, wieweit dieselben auf die im Tierkörper, sowie unter bestimmten Bedingungen in vitro entstehenden »Kapselbazillen« einen Einfluß erkennen lassen, und ob sie für die Schutzwirkung der Sera in Betracht kommen, oder ob die Immunität gegen diese Erreger, wie GRUBER und ASCOLI für das Milzbrandserum annehmen, mindestens teilweise auf anderen Ursachen beruht. Bezüglich der Rolle der Phagocytose bei der Pestimmunität sei weiterhin noch auf die Arbeiten von MARKL, KOLLE & HETSCH, WADOUX verwiesen, bezüglich des Milzbrandes auf SOBERNHEIMS Darstellung in Band IV dieses Handbuches, ferner auf die Beobachtungen von CLER und PETTERSSON. Im Rekurrensimmunserum fanden LEVADITI & ROCHÉ spezifische phagocytosebefördernde Stoffe, die sich von denen des Normalserums durch völlige Thermostabilität unterschieden.

Cytotropine.

Ebenso wie gegen Bakterien lassen sich auch gegenüber körperfremden Zellen phagocytosebefördernde spezifische Antikörper gewinnen. Von solchen cytotropen Antistoffen sind bisher nur die gegen Erythrocyten gerichteten untersucht worden, doch darf man wohl vermuten, daß sich auch gegen andere Zellen entsprechende Antikörper werden herstellen lassen. Es sei hierbei auch auf die Untersuchungen METALLNIKOFFS hingewiesen, die dafür zu sprechen scheinen, daß die bei der Metamorphose der Schmetterlinge seit langem nachgewiesene Phagocytose auf einer primären Serumwirkung beruht. Die Untersuchungen von

Savtchenko, Tarassevitch, Gruber & Ruziczka, Neufeld & Töpfer, Barrat, Hectoen, Keith, Neufeld & Bickel haben ein reiches Tatsachenmaterial über Hämotropine ergeben, dessen Bedeutung hauptsächlich in den theoretischen Schlußfolgerungen liegt, die sich daraus ableiten lassen. Die Hämotropine, die sich gegen eine Reihe von Blutarten mit Leichtigkeit in starker Konzentration gewinnen lassen, eignen sich in vieler Hinsicht weit besser als die Bakteriotropine zur Entscheidung der wichtigen Fragen nach der Konstitution der Tropine, ihren Beziehungen zu den spezifischen Ambozeptoren und den Opsoninen, sowie über die Auflösungsvorgänge innerhalb der Leukocyten. Insbesondere haben die neueren Untersuchungen übereinstimmend ergeben, daß die Hämotropine mit den hämolytischen Ambozepteren nicht identisch sind. Der Gehalt der Sera an beiden Antistoffen geht oft sehr weit auseinander, dieselben können unter geeigneten Bedingungen durch Absorption einzeln aus einem Serum entfernt werden, das Verhalten gegen Erhitzung ist verschieden. Diese für die Theorie der Tropine wichtigen Befunde werden an den einschlägigen Stellen näher besprochen. v. Eisler & Sohma fanden, daß die Hämotropine in die Milch übergehen, dagegen — im Gegensatz zu den Lysinen — nicht in das Serum des Neugeborenen.

Das Studium der hämotropen Antikörper hat aber auch vom klinischen Standpunkt aus Interesse. Man beobachtet bei Infektionskrankheiten und Anämien öfters eine Phagocytose von roten Blutkörperchen durch die Leukocyten des zirkulierenden Blutes; dieses Vorkommnis ist von Wright bei Pneumokokkenaffektionen, von Rosenow und Davis (zit. bei Hectoen) bei Pneumonikern und Genickstarrekranken gefunden worden; eingehend beschreibt Rowley die enorm starke Phagocytose in einem Falle von perniziöser Anämie; ich selbst konnte entsprechende Beobachtungen in einigen Fällen im frisch entnommenen Blute von Recurrensmäusen machen. Vgl. ferner die Befunde von Mallory bei Typhus, sowie den interessanten Sektionsbericht von Rössle (bei einem an Pneumokokkensepsis gestorbenen Falle von Lebercirrhose, Pankreas- und Nierenentzündung fand sich eine kolossale Erythrophagocytose nicht nur, wie öfter beschrieben, seitens der Kapillarendothelien, sondern auch seitens der Leberzellen, in geringerem Grade auch der Nierenepithelien und Pankreaszellen). Eine derartige Phagocytose kann sowohl auf primäre Schädigung der Erythrocyten, etwa durch Bakterientoxine, als auf Autohämotropine zurückgeführt werden. Daß im Serum von Patienten reichlich Hämotropine (für normales Menschenblut) vorkommen können, haben durch Reagenzglasversuche Eason in einem Falle paroxysmaler Hämoglobinurie, Rowley bei perniziöser Anämie und Davis bei Meningitis nachgewiesen; Hectoen untersuchte die Wirkung menschlicher Serumproben auf Blutkörperchen von Gesunden und Kranken und fand Isohämotropine insbesondere bei Typhuspatienten. Hiernach erscheint es als möglich, daß die Bildung von Hämotropinen bei verschiedenen anämischen Zuständen eine ursächliche Rolle spielt.

Phagocytose von nicht organisierten Körpern.

Daß die Tropine sich nicht nur gegen Mikroorganismen und Körperzellen, sondern, ähnlich wie die Präzipitine und die Komplement ablenkenden Antikörper allgemein gegen körperfremde Stoffe von Antigencharakter richten, geht aus einer kürzlich von Neufeld & Händel

gemachten Mitteilung hervor. Die Autoren erhielten durch Injektion von Kaninchen mit Milch und Hühnereiweiß Sera, die einen spezifisch fördernden Einfluß auf die Phagocytose von Milchkügelchen bzw. von mit Eiweiß emulgierten Öltröpfchen ausübten. Der Antikörper richtet sich hier also nicht gegen die Substanz der Fettröpfchen, sondern gegen Eiweißstoffe, die als Kaseinhülle die Milchkügelchen und als »Haptogenmembran« die Emulsionstropfen umhüllen. Diese Beobachtungen sind vielleicht insofern von Interesse, als bekanntlich derartige Haptogenmembranen in biologischer Hinsicht gewisse Analogien mit den Hüllen der tierischen und pflanzlichen Zellen besitzen, wie das insbesondere von Höber (Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe) näher ausgeführt worden ist. Solche Analogien dürften auch für die Immunitätslehre von Bedeutung sein. Wir wissen aus den Untersuchungen über die Blutkörperchenstromata, daß wenigstens bei so einfach gebauten Zellen, wie es die Erythrocyten sind, die Antigene sich in der Hüllsubstanz befinden, die dementsprechend den Angriffspunkt der Antikörper darstellt, und aus den Befunden von Ide und Demees geht weiterhin hervor, daß Antikörper, die gegen den Zellinhalt, also in diesem Falle das Hämoglobin gerichtet sind, gar nicht durch die Hüllsubstanz hindurch zu ihrem Antigen gelangen können und daher von unversehrten Blutkörperchen nicht gebunden werden.

Bekanntlich werden auch anorganische Partikel, wie Zinnober, Tusche usw. im Körper lebhaft von Phagocyten aufgenommen. Dieselben Vorgänge lassen sich auch im Reagenzglase beobachten, es sei auf die ausgedehnten Untersuchungen von Hamburger & Hekma über die Phagocytose von Kohlepartikeln hingewiesen. In einigen Fällen ist nun eine verstärkte Aufnahme solcher Partikel bei Zusatz von Serum beobachtet, so von Wright & Douglas für Karminkörnchen, von Dudgeon & Shattok für Melanin, von Rosenthal für Kohlepartikel. Auf die Deutung dieser Befunde, bei denen es sich natürlich nicht um einen der cytotropen Serumwirkung entsprechenden Vorgang handeln kann, wird unten S. 336 f. eingegangen werden.

Wirkungsweise der Tropine (Stimulintheorie und Tropine).

Die grundlegenden Versuche von Denys & Leclef (1895) gaben zum ersten Male Aufschluß darüber, welcher Anteil dem Serum und welcher den Leukocyten bei der Steigerung der Phagocytose im immunen Tier zuzuschreiben ist. Metschnikoffs Lehre ging dahin, daß im Verlaufe der Immunisierung die Leukocyten allmählich zum Kampfe gegen die virulenten Krankheitserreger erzogen worden seien, z. B. dadurch, daß sie ihre Fähigkeit zuvor an wenig virulenten oder an abgetöteten Keimen der gleichen Art geübt hätten. Hiernach sollte der Unterschied zwischen einem normalen und einem immunisierten Tiere in der Beschaffenheit seiner Leukocyten liegen. Noch in seiner Monographie (1901) hat Metschnikoff sich in diesem Sinne ausgesprochen: »Der grundlegende Unterschied ist auf die Empfindlichkeit der Leukocyten zurückzuführen; diese zeigen beim normalen Kaninchen negative, beim immunisierten positive Chemotaxis gegenüber dem betreffenden Krankheitserreger.«

Diese Anschauung haben Denys & Leclef endgültig widerlegt. Sie brachten in vitro isolierte Leukocyten einerseits von normalen und andererseits solche von gegen virulente Streptokokken immunisierten Kaninchen mit diesen Streptokokken und etwas Serum eines normalen

Kaninchens zusammen: in beiden Fällen trat keine Phagocytose ein, ein Unterschied zwischen den Leukocyten des empfänglichen und des immunen Tieres bestand nicht. Nun fügten sie statt des Normalserums das Serum eines immunisierten Kaninchens hinzu: jetzt wurden die Kokken massenhaft von den Leukocyten gefressen, und zwar ebensogut von denen des normalen als von denen des immunisierten Tieres. Also liegt der Unterschied zwischen beiden nicht in einer Veränderung ihrer Leukocyten, sondern ihres Serums.

Das Ergebnis dieses klassischen Versuches ist völlig klar und eindeutig und das gewählte Objekt das denkbar günstigste, nämlich ein hochpathogener Septikämieerreger, gegen den die betreffende Tierart normalerweise keine wirksamen Schutzeinrichtungen hat, während der Schutz des immunen Tieres nachgewiesenermaßen durch Phagocytose erfolgt. Um so unverständlicher ist die Beurteilung dieses Versuches durch Wright. In einer Anmerkung zu einer gemeinsam mit Reid verfaßten Arbeit (Proc. roy. soc., Series B, 77, S. 212, 1906) geht dieser Autor zum erstenmal auf die grundlegenden Arbeiten von Denys & Leclef ein, und sagt, daß die Autoren die erwähnten Lehren Metschnikoffs »zum ersten Mal untersucht und bezweifelt« hätten; die Unrichtigkeit der Ansicht, daß die Immunität auf einer Modifikation der Leukocyten beruhe, sei jedoch »zum erstenmal unzweideutig« durch Wright & Douglas nachgewiesen worden. Der Anspruch Wrights*) beruht auf Experimenten, die unten näher besprochen werden; der Autor hat eine ähnliche Versuchsanordnung nur mit weit ungeeigneteren Objekten durchgeführt: an Stelle der virulenten Streptokokken, die, wie später allseitig bestätigt worden ist, mit Normalserum gar keine, mit Immunserum sehr starke Phagocytose erleiden, nahm Wright Bakterienarten, die schon im normalen Serum starke Phagocytose zeigen, nämlich Staphylokokken und Tuberkelbazillen, und an Stelle von Kaninchen, deren Immunität in Denys' Versuchen exakt geprüft wurde, traten als Leukocyten- und Serumlieferanten Menschen, die an Tuberkulose oder an einer Staphylokokkenaffektion litten und eine oder einige Injektionen von Tuberkulin bzw. von abgetöteten Staphylokokken erhalten hatten; zur Kontrolle dienten normale Menschen. Ob die letzteren wirklich den betreffenden Mikroorganismen gegenüber empfänglich, die vorbehandelten Personen dagegen auch nur bis zu einem gewissen Grade immun waren, — also die Hauptfrage — bleibt natürlich unentschieden.

Das Resultat war prinzipiell das gleiche, wie bei Denys und Leclef, indem die Herkunft des Serums, nicht die der Leukocyten den Ausschlag gab; nur waren die Differenzen im Vergleich mit denen, die man bei den Denysschen Versuchsanordnung erhält, sehr geringe, so daß es zu ihrer Feststellung einer komplizierten Zählmethode bedurfte. Danach sind die Versuche Denys', ganz abgesehen davon, daß sie 8 Jahre früher publiziert wurden, in jeder Hinsicht eindeutiger und beweisender als die von Wright & Douglas.

Nachdem nachgewiesen ist, daß die Steigerung der Phagocytose im immunen Tier auf einer Veränderung des Serums beruht, erhebt sich die Frage, in welcher Weise das Serum wirkt. Metschnikoff hat zuerst für das Hogcholeraserum, nachdem er nachgewiesen hatte, daß dasselbe weder antitoxisch noch bakterizid wirkte, noch irgend eine

*) Wright beansprucht für sich und Douglas (a. a. O. S. 213 Anm.): »to have, by the aid of an accurate quantitative method . . . placed in a clear light the rôle of the blood fluid in relation to phagocytosis, a rôle which was practically everywhere ignored or misconceived and which had at best been 'glimpsed' by one or two observers whose work, undertaken with very defective and fallacious technical methods was . . . of a very unconvincing character.«

sonstige direkte Einwirkung auf die Bakterien, etwa eine Virulenzabschwächung, erkennen ließ, die Hypothese aufgestellt, daß die Wirkung des Serums in einer Stimulierung der Phagocyten bestehe. Die gleiche Vorstellung ist von ihm und seinen Schülern Bordet, Mesnil, Besredka, Gengou u. a. für eine Reihe anderer Sera, vor allem das Streptokokken-, Pneumokokken- und Rotlaufserum vertreten worden. Noch im Jahre 1904 hat Besredka die Ansicht verteidigt, daß das Antistreptokokkenserum keine direkte Wirkung auf die Streptokokken ausübe und nur eine einzige Auffassung, nämlich die einer Stimulinwirkung auf die Leukocyten übrig bleibe. Die Annahme von Stimulinen erschien den französischen Autoren so wohlbegründet, daß sie durch Injektion von stimulinhaltigem Serum ein »Antistimulin« gewinnen zu können glaubten (Metschnikoff, Besredka). Neben der Stimulintheorie ist bekanntlich von der Metschnikoffschen Schule nach der Entdeckung der spezifischen Amboceptoren die Anschauung vertreten worden, daß amboceptorbeladene Bakterien leichter phagocytiert würden, als unbeladene; beim Streptokokken-, Rotlauf- und Hogcholeraserum sollten aber die Amboceptoren, wie die Autoren wohl mit Recht annehmen, keine Rolle spielen.

Die Denyssche Methode lieferte die Möglichkeit, die Stimulintheorie einer exakten Prüfung zu unterwerfen. Denys selbst hat diese Frage nicht experimentell bearbeitet, er scheint sich in seiner ersten Arbeit der Stimulintheorie zuzuneigen, in einer späteren äußert er sich dahin, daß das Serum durch Beeinflussung der Kokken wirkt.

Den entscheidenden Beweis für Unrichtigkeit der Stimulintheorie erbrachten erst Neufeld & Rimpau durch Benutzung der inzwischen durch Ehrlich & Morgenroth geschaffenen Versuchstechnik.

Neufeld & Rimpau benutzten einen hochvirulenten Streptococcus und ein Immunserum von Kaninchen, wovon 0,1 eine Maus etwa gegen die 100000fach tödliche Dosis schützte. Der betreffende Streptococcus wurde bei Zusatz von normalem Kaninchenserum von Leukocyten gar nicht, bei Zusatz des Immunserums dagegen so stark aufgenommen, daß die Mehrzahl der Phagocyten meist schon nach $^1/_2$ Stunde mit Kokken förmlich vollgestopft war, die im Innern der Zellen einer allmählichen Degeneration verfielen. Wurden nun zuerst die Leukocyten mit dem spezifischen Serum 20 Minuten bei 37° gehalten, alsdann abzentrifugiert, gewaschen und mit Streptokokken versetzt, so trat keine Phagocytose ein. Dagegen war die Phagocytose äußerst lebhaft, wenn umgekehrt die Streptokokken mit dem Serum digeriert, dann abzentrifugiert, nochmals mit Kochsalzlösung gewaschen und nun mit Leukocyten zusammengebracht wurden. Das Antistreptokokkenserum wirkt also nicht stimulierend auf die Phagocyten, sondern verändernd auf die Bakterien ein.

Dieses Versuchsergebnis wurde von Löhlein für ein vom Pferde stammendes Antistreptokokkenserum bestätigt; ferner wurde die gleiche Versuchsanordnung mit demselben Ergebnis von Neufeld & Töpfer auf die thermostabilen phagocytosebefördernden Stoffe des Antierythrocytenserums, von Wright & Reid auf die des Tuberkuloseserums, von Neisser & Guerrini bei Staphylokokkenimmunserum angewandt usw. Dementsprechend können die Tropine durch Digerieren mit den betreffenden Bakterien aus dem Serum entfernt werden (Dean, Neufeld & Hüne u. a.).

Bereits vor den Versuchen von Neufeld & Rimpau haben Wright & Douglas nachgewiesen, daß die phagocytosebefördernde Wirkung, die das

normale menschliche Serum auf Staphylokokken ausübt, auf einer Veränderung der Bakterien beruht. Den Anspruch WRIGHTS, durch diesen unten noch zu besprechenden Versuch die Stimulintheorie METSCHNIKOFFS widerlegt zu haben, kann ich aus folgenden Gründen nicht anerkennen:

1. bezieht sich WRIGHTS Versuch auf thermolabile Stoffe des Normalserums, während die Stimuline thermostabile Stoffe des Immunserums sein sollten; die Versuchsanordnung (Erhitzung auf 55—60°) ist überhaupt nur auf labile Stoffe anwendbar, in denjenigen Fällen aber, wo METSCHNIKOFF in Erweiterung des ursprünglichen Begriffes von stimulierender Wirkung des Normalserums spricht (Immunität bei Infektionskrankh. S. 219 f.), handelt es sich ebenfalls nur um stabile Elemente;

2. ist der in dem Versuche von WRIGHT & DOUGLAS wirksame labile Serumstoff neueren Versuchen zufolge nichts anderes als das Komplement, von dem wir ohnehin wissen, daß es (im Verein natürlich mit einem Normalamboceptor) auf Bakterien einwirkt;

3. haben WRIGHT & DOUGLAS zwar eine Wirkung des Serums auf die Bakterien festgestellt, mußten aber, wie sie selbst ausführlich darlegten, unentschieden lassen, ob daneben noch eine direkte Einwirkung auf die Leukocyten stattfindet; dies war jedoch gerade die Annahme, die METSCHNIKOFF für diejenigen Sera vertreten hat, die neben den Stimulinen auch Amboceptoren enthalten! Bei aller Anerkennung der sonstigen Verdienste WRIGHTS um die Phagocytoseforschung glaube ich daher daran festhalten zu sollen, daß die soeben besprochenen theoretisch bedeutsamen Fragen nicht durch ihn, sondern durch die Versuche DENYS' und seiner Mitarbeiter und die davon ausgegangenen von RIMPAU und mir entschieden worden sind.

Die besprochenen Ergebnisse sind vor allem deswegen von prinzipieller Bedeutung, weil sie gestatten, die Phagocytenlehre mit den Grundgedanken der EHRLICHschen Theorien in völligen Einklang zu bringen; die Cytotropine fügen sich ungezwungen in die Reihe der sonstigen Immunstoffe ein, während die Annahme von Stimulinen mit den durch BEHRING, EHRLICH, PFEIFFER begründeten Anschauungen gänzlich unvereinbar, und auch die Vorstellung einer »Erziehung« der Leukocyten im Laufe einer aktiven Immunisierung kaum als annehmbar erscheinen mußte. Auf Grund der neugewonnenen Kenntnisse erscheint der unfruchtbare, strenge Gegensatz zwischen »humoralen« und »zellulären« Immunitätstheorien aus der Welt geschafft.

Mit den soeben dargelegten Anschauungen steht der Nachweis von »Leukostimulantien« (NEISSER & GUERRINI), d. h. von Stoffen die eine nicht spezifische Anregung der Phagocytentätigkeit bewirken, in keinem Widerspruch. So fanden HAMBURGER & HEKMA, daß Chlorkalziumzusatz die Phagocytose (von Kohle) steigert, was möglicherweise praktisch verwertbar sein könne. (Hierzu müßte zunächst wohl das gleiche Verhalten gegenüber Bakterien nachgewiesen sein.) MANWARING & RUH sahen bei Zusatz sehr geringer Mengen von verschiedenen Antisepticis eine gewisse Steigerung der Phagocytose (von Streptokokken). Kürzlich haben NEISSER & GUERRINI für die Phagocytose von Staphylokokken festgestellt, daß eine Reihe von Stoffen, die in starker Konzentration Gifte für die Leukocyten sind, in geringer Dosis eine anregende Wirkung auf die Phagocyten ausüben, z. B. Pepton, Nukleinsäure, Chinin, Jodkalium, Staphylolysin; sie bezeichnen diese Stoffe als »Leukostimulantien«. Auch NEISSER & GUERRINI machen auf die Möglichkeit einer praktischen Verwertung solcher Stoffe aufmerksam; sie wiesen in dem durch Be-

handlung von Pferden mit großen Mengen von Hefe gewonnenen »Deutschmann-Serum« eine stimulierende, wahrscheinlich auf den Gehalt an Nuklein zu beziehende Wirkung nach. Vergl. die Berichte über Steigerung des »Index« bei Tuberkulösen nach Behandlung mit Hefe (HUGGARD & MORLAND) und nach Nukleininjektionen (BULLOCH).

Die Konstitution der Tropine und ihr Verhältnis zu Amboceptoren und Opsoninen.

Über die Bildungsstätte der Tropine liegt eine Angabe von LEVADITI & INMANN vor. Die Autoren fanden, daß bei intravenös mit Typhusbazillen injizierten Kaninchen die phagocytosebefördernden Antikörper (wie dies PFEIFFER & MARX und WASSERMANN für die Amboceptoren fanden) zuerst in der Milz nachweisbar sind, bevor sie in das Serum übergehen. Wir dürfen also die Milz als eine der Bildungsstätten der Tropine ansehen.

Die Annahme, daß die Tropine etwa mit den Agglutininen identisch sein sollten, ist wohl von vornherein als unwahrscheinlich anzusehen, da die agglutinierende Wirkung der Immunsera einen direkten Zusammenhang mit ihrem Schutzwert vermissen läßt. Die Möglichkeit einer Identität ist von DENYS gelegentlich gestreift worden. NEUFELD & RIMPAU berichten über ein Streptokokkenserum, das stark bakteriotrop wirkte, aber gar nicht agglutinierte, NEUFELD & TÖPFER über ein Antierythrocytenserum, welches umgekehrt gut agglutinierte, ohne cytotrop zu wirken. HECTOEN fand bei Typhus- und Paratyphusimmunseris absolut keine Parallelität zwischen Agglutinin- und Tropingehalt, und entsprechende Befunde sind von LEVADITI & INMANN u. a. vielfach berichtet worden, so daß eine Indentifizierung der Tropine mit Agglutininen wohl nicht ernstlich in Frage kommt.

Dagegen ist einer Identität der Tropine mit den Amboceptoren der Immunsera vielfach angenommen worden. METSCHNIKOFF und seine Schüler hatten schon bald nach der Entdeckung der bakteriziden Immunkörper behauptet, daß dieselben auch phagocytosebefördernd wirken; LEVADITI hatte auch bereits in vitro die Verstärkung der Phagocytose von Choleravibrionen durch inaktives Immunserum festgestellt. Da nach METSCHNIKOFF das Komplement normalerweise stets innerhalb der Leukocyten enthalten sein sollte, so erschien es als eine Konsequenz dieser Lehre, daß der auf den Bakterien fixierte Amboceptor seine eigentliche Bestimmung in der Regel nur innerhalb eines Leukocyten erfüllen kann; allerdings muß man dazu dem Amboceptor eine ganz neue Eigenschaft beilegen, die mit seiner Bestimmung, das Komplement auf der Bakterienzelle zu verankern, in keinem erkennbaren Zusammenhange steht.

Gegen die Identität der Tropine mit den bakteriziden Amboceptoren sprechen die folgenden Tatsachen.

1. Manche Immunsera, wie die gegen hochvirulende Streptokokken, Pneumokokken und Paratyphusbazillen gerichteten, enthalten nur Tropin, aber keine lytischen Amboceptoren. Insbesondere hat sich bei den genannten Seris eine abtötende Wirkung des mit Komplement versetzten Immunserums auch bei längerer Beobachtungszeit nicht nachweisen lassen, wie sie z. B. bei den Immunseris gegen Cholera, Typhus, Ruhr, Vibrio METSCHNIKOFF u. a. aufs unzweideutigste zutage tritt. Wenn man sich auf den Standpunkt METSCHNIKOFFS stellt, so ist schwer einzusehen, weshalb die Leukocyten bei der Gerinnung des

Blutes so große Mengen von dem für Typhus- oder Cholerabazillen geeigneten Komplement abgeben sollten, dagegen nicht das Komplement für Streptokokken, Pneumokokken- oder Paratyphusbazillen. Die intrazelluläre Verdauung der genannten Bakterien geht nicht wesentlich langsamer vor sich, als etwa die der Typhus- oder Ruhrbazillen, es ist daher nicht verständlich, daß im komplementhaltigen Serum die einen innerhalb von 2—4 Stunden sehr stark abgetötet werden, während die anderen auch bei längerer Beobachtung keine Abtötung, ja sogar bei Einsaat kleiner Bakterienmengen in konzentriertes Immunserum nicht einmal eine Entwicklungshemmung zeigen.

Nun haben Pfeiffer und Wassermann die Annahme vertreten, daß die Lysine und Tropine der Immunsera identisch seien, und daß es von der Art der Bakterien abhänge, ob vorwiegend Lysis oder Phagocytose eintrete: bei leicht auflösbaren Arten, wie vor allem den Choleravibrionen, trete die Auflösung im freien Serum in den Vordergrund, andere dagegen, wie die Streptokokken, setzten der Lösung starken Widerstand entgegen, so daß die lytische Destruktion sich sehr in die Länge ziehe, daher hätten hier die Leukocyten Zeit, sich zu sammeln und die Abtötung zu vollenden. Die Autoren haben jedoch keinen Anhaltspunkt für ihre Annahme beigebracht, daß z. B. Streptokokken oder Paratyphusbazillen im Serum eine, wenn auch langsame, Abtötung erfahren. Weiterhin spricht gegen diese Annahme der folgende Grund.

2. Bei denjenigen Sera, welche sowohl cytotrop wie cytolytisch wirken, geht die Stärke beider Wirkungen nicht immer parallel wie es doch der Fall sein müßte, wenn beide auf der gleichen Ursache beruhten, sondern es ergeben sich häufig sehr starke Differenzen. Hier sind die Bakterien bzw. die Zellen, auf die der Immunkörper und das Komplement ihre Wirkung ausüben, jedesmal die gleichen; der Unterschied kann also nur im Serum liegen.

Daß der bakteriotrope und der (durch Plattenversuche festgestellte) bakterieide Titre bei Typhusimmunsera weit auseinander gehen können, wiesen Neufeld & Hüne an menschlichen Typhussera nach; sie bestätigten dabei den Befund von Töpfer & Jaffé, daß die Sera von Typhuskranken im Beginn der Krankheit im allgemeinen im Plattenversuch einen starken, im Tierversuch dagegen einen sehr schwachen Ausschlag geben, während Rekonvaleszentensera das umgekehrte Verhalten zeigen.

Für Cholerasera besteht nach Bächer ebenfalls keine Parallelität zwischen bakteriotroper und lytischer Wirkung.

Am beweisendsten sind aber die Ergebnisse, die Neufeld & Bickel, ferner Barrat, Hectoen, Keith an A n t i e r y t h r o c y t e n s e r a erhielten, um so mehr als der hämolytische Reagenzglasversuch ein sehr viel einfacheres und exakteres quantitatives Arbeiten gestattet als der bakterizide Plattenversuch.

Es ergab sich, daß 1. bei der Vorbehandlung von Tieren mit Blutkörperchen fremder Spezies in manchen Fällen ausschließlich Hämotropin, in anderen Fällen ausschließlich Hämolysin auftritt; 2. werden, wie es in den meisten der von Neufeld & Bickel untersuchten Fälle geschah, beide Antikörper gebildet, so treten sie oft nicht gleichzeitig, sondern unabhängig voneinander auf und verschwinden wiederum zu verschiedener Zeit. Die Differenzen können bisweilen sehr eklatant sein: so ergab der Vergleich zweier von dem gleichen Versuchstier zu verschiedenen Zeiten entnommenen Serumproben, daß (bei Benutzung

desselben Komplements und derselben Leukocyten!)*) die erste Probe etwa zehnmal mehr hämolytischen Amboceptor enthielt, als die zweite, während umgekehrt die zweite Probe annähernd hundertmal stärker phogocytosebefördernd wirkte, als die erste. 3. konnte aus einem Antihammelserum von Kaninchen, das sowohl an Lysin als an Tropin reich war, auf zweierlei Weise, nämlich entweder durch kurzdauernde Absorption bei 0°, oder durch Digerieren mit einer sehr kleinen Blutkörperchenmenge bei 37° das Hämolysin annähernd vollständig entfernt werden, während das Hämotropin zum größten Teil erhalten blieb. Auch HECTOEN berichtet über einen Fall, in dem eine Trennung durch Absorption gelang. 4. HECTOEN fand, daß ein Serum nach Erhitzen auf 70° (in unverdünntem Zustande) seine hämolytische Fähigkeit verloren, die hämotrope Wirkung dagegen behalten hatte. Auch NEUFELD & BICKEL fanden in einem 1:10 verdünnten, 3 Wochen bei 60° gehaltenen Serum das Hämolysin zerstört, die cytotrope Substanz dagegen erhalten; sie legen diesem Befunde jedoch nicht die gleiche Beweiskraft wie den anderen, oben erwähnten bei, weil durch das Erhitzen möglicherweise nur die komplementophile Gruppe des Amboceptors geschädigt sein könnte.

3. Ein dritter, sehr gewichtiger Grund gegen die Idenfizierung der cytotropen Stoffe mit den Amboceptoren ist die unten ausführlich erörterte Tatsache, daß die Phagocyten gar kein Komplement enthalten, das imstande wäre, einen mit eingeführten Amboceptor zu komplettieren. Wenn man diesen Nachweis als erbracht ansieht, so erscheint es schon aus diesem Grunde unlogisch, dem phagocytosebefördernden Immunkörper einen Amboceptorcharakter zuzuschreiben; wir müßten sonst in einem rein bakteriotropen, z. B. dem Antistreptokokkenserum, einen Amboceptor annehmen, der weder im Serum noch in den Leukocyten ein passendes Komplement findet, also nirgends die eigentliche Funktion eines Amboceptors (Sensibilisators nach BORDET) ausüben kann. Erwähnt sei auch, daß BESREDKA bei einem hochwertigen Streptokokkenserum die Fähigkeit der Komplementbindung vermißte, — ein Befund, der allerdings nach den neueren Anschauungen über Komplementablenkung nicht die Abwesenheit von Amboceptoren beweist.

DEAN hat die Annahme vertreten, daß die Tropine mit den Amboceptoren und diese wiederum mit den Opsoninen identisch seien. Er glaubt, daß der Amboceptor für sich allein, ohne Mitwirkung eines Komplements, phogocytosebefördernd wirkt, daß aber diese Wirkung durch Komplement verstärkt wird. Im Normalserum sind nur wenig Amboceptoren vorhanden, dadurch erklärt sich nach DEAN die anscheinende Labilität der Normalopsonine, während im Immunserum Amboceptoren so reichlich vorhanden sind, daß sie ohne Komplement eine starke Wirkung äußern. Die Annahme, daß ein Amboceptor, wenn er nur in genügender Konzentration vorhanden ist, auch ohne Komplement wirken kann, steht mit allem, was wir sonst über Amboceptoren wissen, im Widerspruch; hämolytische und bakterizide Amboceptoren üben auch

*) Der von LEVADITI bei einer Besprechung dieser Versuche erhobene Einwand, daß die gefundenen Differenzen auf der verschiedenen Aktivität der jeweils benutzten Leukocyten beruhen könnten, ist nicht zutreffend; es sind, ebenso wie bei den Versuchen von HÜNE und mir, die betreffenden Serumproben stets gleichzeitig mit denselben Leukocyten geprüft worden; übrigens sind die entscheidenden Versuche drei- und mehrmal wiederholt worden und haben stets dasselbe Resultat ergeben.

in stärkstem Überschuß bei Fehlen von Komplement niemals eine sichtliche Wirkung aus. Auch sonst sind Stoffe, die bald mit, bald ohne Komplement wirken können, nicht bekannt.

Auch die Annahme Deans, daß die Unterschiede zwischen Opsoninen und Tropinen nur quantitative sind, findet in den Tatsachen wohl keine genügende Stütze. Natürlich sind die Immunsera im Durchschnitt stärker wirksam als Normalsera, aber vielfach ist über Normalsera berichtet worden, die noch in mehr als hundertfacher Verdünnung Phagocytose hervorriefen, andererseits auch über Immunsera, deren Wert viel niedriger war; ich selbst habe solche (besonders Typhus- und Ruhrsera) oft untersucht. Nun ist der phagocytosebefördernde Stoff in den relativ hochwertigen Normalsera vollkommen thermolabil, derjenige der ganz schwachen Immunsera aber genau so stabil, wie der eines hundertmal stärkeren Immunserums. Diese Beobachtungen scheinen mir mit Deans Hypothese ebenfalls nicht gut vereinbar zu sein.

Auch Sleeswigk hat sich in ähnlichem Sinne wie Dean ausgesprochen, er schließt aus seinen Versuchen an Blutkörperchen, daß die an sich schon kräftige Wirkung des Immunserums durch Komplement noch verstärkt würde.

Bestände die Ansicht von Dean und Sleeswigk zu Recht, so müßte sich bei einem bis zur Grenze der Wirksamkeit verdünnten Immunserum eine »Reaktivierung«, d. h. eine Verstärkung durch Komplementzusatz in jedem Falle demonstrieren lassen. Das ist aber nicht der Fall, wie ich für Typhussera sowie für Meningokokkensera gefunden habe, und wie Händel für Ruhrsera nachgewiesen hat. Dabei handelt es sich hier um Bakterienarten, denen gegenüber das frische Normalserum sehr stark opsonisch wirkt, dasselbe müßte also wohl ein zur Reaktivierung geeignetes Komplement enthalten. Allerdings kann man in bestimmten Fällen durch Zusammenwirken von verdünntem Immunserum und Komplement eine Phagocytose erzielen, solche Fälle haben Dean u. a. für antibakterielle, Bickel und ich für Antierythrocytensera näher studiert: hier handelt es sich jedoch nicht um Reaktivierung von Tropinen, sondern von lytischen (bzw. opsonischen) Amboceptoren (vgl. im Abschnitt: Opsonine). Daher läßt sich bei einem rein bakteriotropen Serum, z. B. dem gegenüber (maximal virulenten!) Streptokokken eine Verstärkung durch Zufügung von Komplement überhaupt nicht nachweisen (Neufeld & Rimpau).

Zum Beweise dafür, daß zwischen den Opsoninen des Normalserums und den Tropinen nicht ein quantitativer, sondern ein qualitativer Unterschied besteht, sei weiter auf einen Versuch von Neisser & Guerrini verwiesen. Die Autoren fanden bei einem Kaninchen vier Tage nach der Injektion von Staphylokokken den Wert des unerhitzten Serums etwas niedriger als vor der Injektion (auch bei Untersuchung verdünnten Serums); wurde das Serum erhitzt, so zeigte sich, daß die stabilen Stoffe beinahe um das zehnfache vermehrt waren: es war also Tropin neu entstanden, während das Opsonin noch etwas unter dem Einfluß der negativen Schwankung stand. Wiederum 2 Tage später ergab die Untersuchung des aktiven Serums eine minimale Erhöhung gegen den Zustand vor der Injektion (16,7 gegen 15,2), das Tropin aber war, wie die Untersuchung des erhitzten Serums zeigte, seitdem um das Vierzigfache gestiegen. Derartige Beobachtungen lassen sich wohl nur durch die Annahme erklären, daß wir es hier mit zwei qualitativ verschiedenen Stoffen zu tun haben.

Andere Autoren, welche für eine Identität der Tropine mit den Immunamboceptoren plädieren, insbesondere LEVADITI, PFEIFFER und WASSERMANN, haben sich nicht bestimmt darüber ausgesprochen, ob sie annehmen, daß der Amboceptor für sich allein die Phagocytose bewirken kann, oder ob dabei in jedem Falle noch ein Komplement mitwirken soll. Die letztere Annahme würde den sonstigen Vorstellungen über die Wirkungsweise eines Amboceptors entsprechen; denn es wurde bisher allgemein, nicht nur von EHRLICH, sondern auch von BORDET angenommen, daß der Amboceptor ausschließlich die Funktion hat, die Zelle, an die er sich verankert, der Einwirkung des Komplements zugänglich zu machen, daß er aber sonst keinerlei Veränderungen hervorruft. Nimmt man aber an, daß der Amboceptor die Phagocytose erst nach Zutritt von Komplement auslöst, so muß man natürlich fragen, woher das Komplement im Reagenzglasversuch stammt. Das ein bis zu 63°, oder wie oben erwähnt wurde, ein 3 Wochen lang auf 60° erhitztes, oder 1 Jahr lang mit Karbol versetztes Serum Komplement enthält, ist nicht möglich; also kann das Komplement nur von den Leukocyten stammen. Daß den Leukocyten stets Komplement anhaftet, ist kaum anzunehmen; falls das die Bedingung für den Eintritt der Phagocytose ist, so sollte dieselbe doch nach sechsmaligem Waschen der Leukocyten endlich ausbleiben oder sich mindestens deutlich verringern: das ist aber nicht der Fall. Daß auch eine Sekretion von Komplement durch die Leukocyten nicht in Frage kommt, und daß die Leukocyten überhaupt kein Komplement enthalten, wird unten erörtert werden. Auch fand NEUMANN, daß Leukocytenextrakt keine opsonische Wirkung besitzt, dasselbe bestätigt SCHNEIDER für Leukocytensekrete.

Den deutlichsten Beweis gegen die Annahme, daß bei der Wirkung der Tropine das Komplement eine Rolle spielt, liefern jedoch meiner Ansicht nach die Beobachtungen über die Opsonine. Im folgenden wird dargelegt werden, daß die phagocytosebefördernde Wirkung dieser Stoffe auf einem Zusammenwirken von Amboceptoren und Komplement beruht: wir haben hier also eine Klasse von Antistoffen vor uns, die nur bei Gegenwart von Komplement Phagocytose auslösen (und zwar genügen dazu oft sehr geringe Mengen von Komplement), und wir können aufs deutlichste konstatieren, daß sie sich absolut entgegengesetzt verhalten, wie die cytotropen Stoffe. Sobald das opsoninhaltige Serum auf 55°—60° erhitzt oder das darin enthaltene Komplement in irgend einer anderen Weise unwirksam gemacht wird, bleibt die opsonische Wirkung aus; wenn die Leukocyten nur einigermaßen sorgfältig gewaschen sind, zeigt sich, daß ihnen kein wirksames Komplement mehr anhaftet, und nirgends ist je beobachtet worden, daß das fehlende Komplement von den Leukocyten durch Sekretion geliefert werden kann!

Die grundsätzliche Trennung der Tropine von den komplexen Opsoninen hat meiner Ansicht nach nicht nur eine theoretische, sondern auch eine sehr erhebliche praktische Bedeutung. Es dürfte von der größten Wichtigkeit für den infizierten Organismus sein, in den Tropinen über eine Art von Immunstoffen zu verfügen, die im Gegensatz zu den Bakterolysinen und den Opsoninen nicht an die Gegenwart von Komplement gebunden sind.

Über die unmittelbaren Ursachen der Phagocytose.

Was nun die unmittelbare Ursache der Phagocytose betrifft, so habe ich kürzlich die Anschauung vertreten, daß dieselbe in allen Fällen, ob es sich um Spontanphagocytose, um Tropin- oder Opsoninwirkung handelt, im wesentlichen die gleiche ist, indem nämlich der Phagocytose stets eine Abgabe besonderer Stoffe, die als Reiz- oder Schmeckstoffe auf die Phagocyten wirken, vorangeht. Hierbei ist zu betonen, daß die zur Phagocytose führende Reizung der Leukocyten keineswegs mit positiver Chemotaxis identisch ist. Diese mag möglicherweise, wofür Beobachtungen von ROSENOW und HECTOEN über die Anziehung zwischen sensibilisierten Bakterien und vorsichtig abgetöteten Leukocyten sprechen (S. 353), das erste Stadium der Wirkung und die Vorbedingung für den Akt der Phagocytose sein; daß aber die enge Berührung zwischen Bakterien und Phagocyten an sich nicht Phagocytose auslöst, hat schon DENYS für Streptokokken festgestellt. Auch an virulenten Typhusbazillen oder an Ruhrbazillen kann man oft beobachten, daß dieselben in den Kontrollröhrchen als dichter Kranz um die Leukocyten herumliegen und ihnen offenbar fest ankleben, ohne gefressen zu werden (NEUFELD). Es muß also noch ein weiteres Moment hinzukommen, das wir wohl nur in einer Einwirkung auf die Oberflächenspannung der Leukocytenhüllschicht suchen können, etwas bestimmteres über die Art dieser Einwirkung läßt sich aber wohl nicht sagen. HECTOEN vermutet die Wirkung des Opsonins in einer solchen Veränderung der Bakterien, daß diese »auf chemische oder elektrische (vielleicht auch mechanische) Weise die Oberflächenspannung der Leukocyten herabsetzen«. Dagegen dürfen wir nach den Beobachtungen über die Phagocytose bei niederer Temperatur, den aktiven Bewegungen der Leukocyten keine erhebliche Bedeutung für die Phagocytose zuschreiben.

Die Vorstellung, daß die Leukocyten durch lösliche, von den Bakterien abgegebene Stoffe erst zur Phagocytose veranlaßt werden, ist schon vielfach erörtert worden, insbesondere von BUCHNER (1891). BUCHNER erklärte die Ausscheidung anlockender Substanzen für die Ursache der nachfolgenden Leuko- und Phagocytose, die notwendige Vorbedingung für diese Ausscheidung löslicher Bakterienbestandteile sah er in der bakteriziden Serumwirkung. Mit Recht betonte BUCHNER schon damals gegenüber METSCHNIKOFF, die Bakterien könnten, trotzdem sie lebend aufgenommen werden, »doch bereits unter dem beginnenden Einfluß schädlicher Wirkungen stehen, die eine teilweise Ausscheidung plasmatischer Inhaltsbestandteile aus ihnen zur Folge haben«. In ähnlicher Weise haben GRUBER & FUTAKI die phagocytosebefördernde Wirkung des Normalserums auf das »Alexin« bezogen, und PFEIFFER hat von einer sekundären Aufnahme der durch die lytischen Serumstoffe »angedauten« Bakterien und der anlockenden Wirkung der dabei diffundierenden Stoffe gesprochen. Vielleicht bringt jedoch die von mir vertretene Anschauung — abgesehen von der Unterscheidung zwischen Chemotaxis und eigentlicher Phagocytose — den soeben zitierten Ansichten gegenüber insofern etwas Neues, als sie im Gegensatz dazu die bakterizide Wirkung des Serums bzw. den ersten Beginn oder die Einleitung einer solchen keineswegs als Vorbedingung für die Ausscheidung der Reizstoffe ansieht, sondern als ein Vorkommnis, das nur zufällig in gewissen Fällen damit verbunden ist, und, wie wohl kaum zu bezweifeln ist, oft das Gegenteil, nämlich eine Abstoßung

und Schädigung der Leukocyten dureh die gleichzeitig in Lösung gehenden toxischen Leibesbestandteile bewirkt. Daher findet durchaus keine Parallelität zwischen bakterizider und opsonischer Wirkung der frisehen Normal und Immunsera statt (Beispiele hierfür werden an anderer Stelle angeführt); ebenso werden aueh im Tierkörper absterbende Bazillen nicht eo ipso phagocytiert, dagegen werden in bestimmten Fällen voll lebenskräftige und virulente, wie Tuberkel- und Rotlaufbazillen, stark von Leukocyten gefressen. In vitro wurden z. B. Blutkörperchen, die unter dem Einfluß eines bakteriellen Hämolysins stark in Lösung begriffen waren, nicht phagoeytiert (Neufeld), dagegen aufs lebhafteste solche, die mit bestimmten, sehr kleinen (»unterlytisehen«) Mengen von hämolytisehem Amboceptor und Komplement beladen waren; diese zeigten wiederum gar keine Andeutung von Hämolyse, aueh nieht bei längerem Stehen (Neufeld & Bickel). Ebenso wirkt frisehes Normalserum auf Staphylokokken und Micrococeus melitensis sehr stark opsoniseh (Wright & Douglas), aber gar nicht bakterizid (Wright & Windsor), das gleiche beobachtet man bei Paratyphusbazillen, bei avirulenten Streptokokken- und Pneumokokken usw. Diese Tatsaehen lassen sieh mit der von v. Baumgarten noch jüngst vertretenen Annahme einer Identität bakterizider und opsonischer Serumwirkung nieht in Einklang bringen. Vergl. aueh S. 359f.

Bei dem reinsten Typus der phagocytosebefördernden Serumstoffe, nämlich den Tropinen, beobaehten wir bakterizide Wirkungen überhaupt nieht. Diese Stoffe treten im Immunserum in so starker Konzentration auf, daß wir leicht das Hundert- bis Tausendfache der zur Auslösung der Phagoeytose erforderlichen Mengen auf die Bakterien (oder die roten Blutkörperchen) einwirken lassen können: dabei läßt sich nicht die mindeste abtötende (oder bei Blutkörperchen hämolytisehe) Wirkung der Antistoffe erkennen. Diese jederzeit leieht zu demonstrierende Tatsaehe beweist wohl mit Sicherheit, daß wir die Abgabe von phagoeytoseerregenden Stoffen nicht als eine Teilerseheinung der Zellauflösung oder -abtötung ansehen dürfen. M. E. haben eben die rein cytotropen Sera gar keine andere Wirkung, als eben die Abgabe der Reiz- oder Sehmeekstoffe anzuregen — Stoffe, von denen wir uns vorstellen müssen, daß sie von keiner vitalen Bedeutung für die Zellen sind.

Da die Tropine nicht komplexer Natur sind, so haben wir sie uns nach Ehrlichs Nomenklatur als Rezeptoren zweiter Ordnung vorzustellen. Die ihnen hier zugeschriebene Wirkung seheint mir mit dem, was uns über die Wirkungen von anderen Stoffen der gleiehen Kostitution, z. B. den Agglutininen, bekannt ist, gut übereinzustimmen; aueh von diesen nimmt man ja an, daß sie, ohne die Lebensfähigkeit der Bakterien zu beeinträehtigen und meist aueh ohne an ihnen irgend erkennbare morphologisehe Veränderungen hervorzurufen, dennoeh eine tiefgreifende Änderung der physikaliseh-ehemisehen Verhältnisse des Bakterienleibes bewirken, die man sieh, insbesondere naeh den neuesten Mitteilungen von Moreschi, wohl sieher als Gerinnungs- oder Präzipitationsvorgänge vorzustellen hat.

Zwanglos läßt sich nun annehmen, daß aueh die Spontanphagoeytose von Bakterien und Körperzellen in jedem Falle dadurch bedingt wird, daß vorher Reizstoffe ausgeschieden werden. Hiermit stimmt die Beobachtung von Wright & Reid gut überein, daß die Spontanphagocytose der Tuberkelbazillen von der Salzkonzentration stark abhängig

ist. Häufig wird natürlich die Abgabe von Reizstoffen mit dem beginnenden Absterben der Bakterien oder der Zellen verbunden sein (z. B. bei den Blutkörperchen, die im Organismus regelmäßig zugrunde gehen und von den eigenen Leukocyten gefressen werden), in manchen Fällen, wie bei Tuberkelbazillen und Rotlaufbakterien, haben offenbar auch lebende und vollvirulente Bakterien eine große Neigung zur spontanen Abgabe solcher Stoffe; die darauf folgende Phagocytose führt hier aber nicht zur Abtötung der Keime.

Der soeben skizzierten Theorie steht eine Anschauung gegenüber, die ebenfalls bereits seit langer Zeit erörtert worden ist, daß nämlich die Bakterien von den Phagocyten stets gefressen werden, sobald sie sich nicht durch besondere Abwehrstoffe davor schützen. In der Tat hat man wohl nur die Wahl zwischen diesen beiden Erklärungen: entweder ist es gewissermaßen der Normalzustand, daß Bakterien und Leukocyten unbekümmert nebeneinander existieren, bis etwa ein besonderer Anreiz auf die Phagocyten ausgeübt wird, oder umgekehrt, die Phagocyten fressen alle in ihrer Nähe befindlichen Bakterien und Zellen, falls diese sich nicht auf besondere Art dagegen wehren. Diese letztere Annahme hat Metschnikoff als Unterstützung seiner Theorien über die Phagocytose herangezogen, sie ist dann von Deutsch & Feistmantel näher ausgeführt und verallgemeinert, schließlich von Bail zur Grundlage seiner »Aggressintheorie« gemacht worden. Auf diese Theorie kann hier nicht ausführlich eingegangen werden (man vgl. die eingehende Darstellung von Sauerbeck in Lubarsch-Ostertags »Ergebnissen« (1907), es sei nur hervorgehoben, daß nach Bail die virulenten Bakterien im Gegensatz zu den avirulenten die Fähigkeit besitzen, die Phagocyten durch besondere, als »Aggressine« bezeichnete Stoffe von sich fern zu halten. Die Wirkung der Tropine (und Opsonine) soll nun nach der Ansicht vieler Autoren darin bestehen, daß sie als »Antiaggressine« die Wirkung der Aggressine aufheben.

Für diese Theorie scheint zunächst der Umstand zu sprechen, daß viele Bakterien in der Tat, wie sich auch in vitro leicht beobachten läßt (Denys, Neufeld & Rimpau, Hectoen, u. a.), Stoffe abgeben, die die Leukocyten schädigen und lähmen. Es erscheint jedoch sehr fraglich, ob diese Stoffe wirklich die Ursache dafür sind, daß sich die Leukocyten (in vivo und in vitro) von gewissen virulenten Keimen fernhalten, oder ob nicht vielmehr die Abgabe von »Leukotoxinen« durch Bakterien ein sekundäres Vorkommnis ist, das für die Infektion vielleicht keine andere Bedeutung hat, als die meist gleichzeitig nachweisbare Produktion von Hämolysinen oder anderen Cytotoxinen; hierfür spricht schon, daß abgetötete virulente Bakterien der Phagocytose in der Regel denselben Widerstand entgegensetzen wie lebende. Bei näherer Beobachtung zeigt sich ferner, daß die Phagocyten zunächst weder im Tierkörper noch im Reagenzglase die Fähigkeit einbüßen, Bakterien überhaupt zu fressen, sondern daß ihnen von Anfang an die Fähigkeit fehlt, bestimmte Bakterienarten aufzunehmen; führt man gleichzeitig andere, avirulente Bakterien ein, so werden diese, wie schon von Bordet, später von Stiennon, Löhlein und anderen Autoren festgestellt wurde, im Tierkörper lebhaft gefressen, die Leukocyten sind also nicht gelähmt, sondern nur bestimmten Bakterien gegenüber ohnmächtig. Beim Fortwuchern der virulenten Bakterien tritt dann meist eine Degeneration der Leukocyten ein, die jedoch ein sekundäres Er-

eignis ist. Durchaus das gleiche elektive Verhalten zeigen die Leukocyten, wie schon die Beobachtungen MARCHANDS bei gleichzeitigem Zusatz von Streptokokken und Heubazillen lehren, in vitro. Auch die Mitarbeiter BAILS, WEIL, NAKAYAMA und TSUDA, unterscheiden neuerdings zwischen der (nicht spezifischen) Lähmung der Leukocyten und der spezifischen, primären Phagocytosebehinderung.

Die BAILsche Theorie trägt einen teleologischen Charakter; verfolgt man ihre Konsequenzen weiter, so muß man den harmlosen Erythrocyten dieselbe Aggressivität zuschreiben, wie den höchstvirulenten Mikroorganismen: auch die Blutkörperchen werden von den Phagocyten (ohne vorherige Sensibilisierung) gar nicht gefressen — nach meiner oben dargelegten Anschauung einfach deswegen, weil sie, in Kochsalzlösung suspendiert, keine Reizstoffe abgeben und infolgedessen als inerte Körper liegen bleiben, ohne mit den Phagocyten in Wechselwirkung zu treten. Schließlich müßte man in Konsequenz der Aggressintheorie auch annehmen, daß sich die Zellen im lebenden Organismus stets durch Abgabe aggressinartiger Stoffe vor den eigenen Leukocyten schützen müssen.

In diesem Zusammenhange seien noch kurz einige Beobachtungen über die Aufnahme anorganischer Partikel, wie Kohle, Tusche, Farbkörnchen durch Phagocyten erwähnt. Derartige Substanzen werden, wie bekannt, im Tierkörper, aber auch in vitro von Leukocyten gefressen. Ferner liegen Beobachtungen von WRIGHT & DOUGLAS, DUDGEON und SHATTOCK, W. ROSENTHAL vor, wonach merkwürdigerweise Serum, und zwar vorwiegend aktives Serum, eine deutliche phagocytosebefördernde Wirkung gegenüber Karmin-, Melanin- und Kohlepartikeln ausübt. Diese Befunde lassen sich offenbar nicht nach der oben vertretenen Theorie erklären, weder ist die Absonderung anlockender Stoffe noch die Verstärkung einer solchen Absonderung unter dem Einfluß eines Opsonins wahrscheinlich. Eine völlig befriedigende Erklärung läßt sich bei dem geringen vorliegenden Beobachtungsmaterial wohl noch nicht geben; offenbar ist auch eine Bestimmung des Grades der Phagocytose in derartigen Versuchen schwer durchführbar, daher berichten WRIGHT & DOUGLAS auch nur, sie hätten den Eindruck einer Verstärkung der Phagocytose durch aktives Serum gehabt.

Nun ist es wohl sehr fraglich, ob die Phagocytose dieser kleinen, harten, annähernd unlöslichen Elemente überhaupt denselben Bedingungen unterliegt, wie die von tierischen und pflanzlichen Zellen. Falls es sich bei dem anregenden Einfluß des Serums nicht etwa um eine auf die Leukocyten ausgeübte Reizwirkung, sondern wirklich um eine Wirkung auf die anorganischen Partikel handelt, so liegt vielleicht die Annahme nicht fern, daß um die Partikel herum durch Adsorption sich eine dichtere Eiweißschicht bildet, die einen Einfluß auf die Phagocytose ausüben könnte (vergl. ROSENTHAL). Übrigens stellen wohl manche dieser Objekte, wie z. B. gewöhnliche Tierkohle, keineswegs ein ganz reines Material dar, sondern können lösliche Beimengungen enthalten. Vorläufig ist es wohl schwer zu entscheiden, ob die genannten phagocytären Vorgänge sich mit der Phagocytose von Bakterien überhaupt in Parallele stellen lassen.

Dagegen dürften sich die bereits oben erwähnten Beobachtungen von NEUFELD & HÄNDEL über die Phagocytose von Milchkügelchen und von Öltröpfchen, die mit Hühnereiweiß emulgiert sind, ohne weiteres mit der Phagocytose der ja ebenfalls mit eiweißhaltigen Hüllen umgebenen Zellen und Bakterien vergleichen lassen. Die Autoren fanden, daß ein Antimilch- bzw.

ein Antieiweißserum eine spezifische Verstärkung der Phagocytose der genannten Gebilde hervorruft. Es handelt sich hier offenbar darum, daß der Antikörper (das Tropin) einen Lösungsvorgang in der die Fettröpfchen der Milch bzw. der Emulsion umgebenden Kasein bzw. Hühnereiweiß enthaltenden »Haptogenmembran« bewirkt. Die Beobachtungen lassen sich jedenfalls eher in diesem Sinne deuten, als durch die Annahme, daß die Cytotropine als »Antiaggressine« wirken.

Die bakteriziden (und cytolytischen) Leukocytenstoffe.

Die oben erörterte Frage, ob die thermostabilen phagocytosebefördernden Immunstoffe als Ambozeptoren anzusehen sind, hängt naturgemäß mit der viel diskutierten Frage zusammen, ob die Leukocyten Komplement enthalten, oder ob sie die aufgenommenen Bakterien mit Hilfe anderer Stoffe abtöten. Nimmt man an, daß im Innern der Phagocyten dasselbe Komplement wie im Serum in Wirksamkeit tritt, so liegt es nahe, die Bakteriotropine als Ambozeptoren anzusehen, die ihr ergänzendes Komplement erst in den Zellen finden. Bezüglich der ausgedehnten Literatur über diesen Gegenstand sei auf die Artikel von Metschnikoff, M. Hahn und Friedberger in Band IV dieses Handbuchs, auf die Monographie von Sachs über Hämolysine (in Lubarsch Ostertags »Ergebnissen« 1906), sowie auf die jüngste, sehr eingehende Arbeit von Schneider verwiesen.

Eine Zeitlang wurden als sicherer Beweis für den Komplementgehalt der Leukocyten die Versuche Wassermanns zitiert, der durch Injektion von Leukocyten ein »Antikomplement« erhielt. Dieser Beweis ist hinfällig, seit wir durch Moreschi und Gay wissen, daß man durch Injektion von beliebigem Eiweiß komplementbindende Antikörper erhalten kann.

Daß sich aus den Leukocyten bakterizide Stoffe irgendwelcher Art extrahieren lassen, kommt für die vorliegende Frage nicht in Betracht, sondern es handelt sich darum, ob sie Stoffe enthalten, die wie die Komplemente des Serums einen Immunambozeptor zu komplettieren imstande sind. Ein Beweis hierfür ist nicht geführt worden; die Mehrzahl der neueren Autoren spricht sich vielmehr dahin aus, daß die bakteriziden Leukocytenstoffe von denen des Serums völlig verschieden sind, wenngleich die Ergebnisse im einzelnen, wohl infolge der verschiedenen Extraktionsmethoden, etwas differieren. Daß Leukocytenextrakte kein Komplement für Choleravibrionen enthalten, haben Ascher und besonders Lambotte & Stiennon bewiesen; die letzteren Autoren sehen ebenso wie Neufeld in der intrazellulären Verdauung einen von der Serumlysis absolut verschiedenen Vorgang. Pettersson fand die durch Gefrieren und Auftauen erhaltenen, bei 58° völlig stabilen Leukocytenextraktstoffe, die er als Endolysine zu bezeichnen vorschlägt, gegen Typhus- und Cholerabazillen unwirksam; dagegen wurden Milzbrandbazillen stark abgetötet, Zusatz von Immunserum verstärkte diese Wirkung jedoch nicht, es spricht also nichts dafür, daß hier die Mitwirkung eines Immunkörpers notwendig ist. Ebenso wurden hochvirulente Strepto- und Pneumokokken durch die Extrakte abgetötet, jedoch ging besonders bei den letzteren die Abtötung beträchtlich langsamer vor sich, als man es bei der Wirkung bakterizider Sera in vitro zu sehen gewohnt ist (wodurch sich vielleicht die negativen Ergebnisse von Neufeld und Rimpau erklären). Dagegen fand im frischen Ka-

ninchenserum, auch in dem immunisierter Tiere, gar keine Abtötung der Strepto- und Pneumokokken statt, was den zahlreichen negativen Befunden anderer Autoren entspricht. PETTERSSON nimmt hiernach an, daß die Immunsera gegen Streptokokken, Pneumokokken und Milzbrand keine bakteriziden Immunkörper, sondern nur phagocytoseerregende Antistoffe enthalten. Bei dem gegen Strepto- und Pneumokokken immunen Huhn wirkten sowohl Leukocytenextrakte wie Serum stark bakterizid, aber erst bei 41°. Bei Milzbrand fand PETTERSSON insofern ein ganz besonderes Verhalten, als Extrakte aus den Leukocyten natürlich immuner, aber auch solche aus Leukocyten künstlich immunisierter Tiere (Kaninchen), bis zu einem gewissen Grade stärker keimtötend wirkten, als solche von empfänglichen Tieren.

Ebenso wie bei Strepto- und Pneumokokken, ist auch bei den Paratyphusbazillen nachgewiesen, daß sie durch normales sowie spezifisches Serum nicht abgetötet werden (TÖPFER und JAFFÉ, NEUFELD und HÜNE), während sie innerhalb der Phagocyten ziemlich schnell, zum Teil unter Granulabildung aufgelöst werden; auch hier müssen wir also eine Verschiedenheit der »Endolysine« von den Serumstoffen annehmen.

Auch viele andere neuere Publikationen berichten über bakterizide, aus den Leukocyten extrahierte Stoffe, die nicht mit dem »Alexin« identisch sind. Solche Leukocytenstoffe gewann HECTOEN für Milzbrandbazillen, MUCH für Streptokokken. Kürzlich haben GRUBER & FUTAKI und SCHNEIDER berichtet, daß die Leukocyten unter geeigneten Bedingungen milzbrandfeindliche Stoffe durch Sekretion abgeben, die von den im Serum vorkommenden, Milzbrand abtötenden Stoffen völlig verschieden sind.

In einer kürzlich aus dem METSCHNIKOFFschen Laboratorium erschienenen Arbeit haben LEVADITI & ROSENBAUM die aus den Leukocyten durch Gefrieren, Auftauen und nachfolgende Mazeration erhaltenen Stoffe näher analysiert. Die gewonnenen keimtötenden Stoffe waren thermostabil und wirkten auf nicht sensibilisierte Bakterien bzw. Zellen; sie verhielten sich also entgegengesetzt wie Komplemente. Von großem Interesse ist es nun, daß die von den genannten Autoren aus Mikrophagen gewonnenen Extrakte nur auf Bakterien, dagegen gar nicht auf Blutkörperchen, Trypanosomen, Spirochäten, die aus Makrophagen gewonnenen dagegen umgekehrt nur auf Blutkörperchen und auf Protozoen (einschließlich der Spirochäten) abtötend wirkten, also entsprechend der Tatsache, daß im Tierkörper die Bakterien in der Regel von den Mikro-, die Blutkörperchen, Trypanosomen und Spirochäten von den Makrophagen aufgenommen und verdaut werden. Dies spricht wohl deutlich dafür, daß die Extraktstoffe den in vivo wirksamen entsprechen. Bei näherer Untersuchung wurden in den Makrophagenextrakten (Extrakte aus Pankreas oder Drüsen) Seifen (und Fettsäuren) nachgewiesen; nun haben insbesondere die Seifen in der Tat eine elektive abtötende Wirkung auf Spirochäten, Trypanosomen, Spermatozoen, rote und weiße Blutkörperchen und alle untersuchten Organzellen, während sie in entsprechender Konzentration für Bakterien ganz unschädlich sind. Auf diesen prinzipiellen Gegensatz haben LEVADITI & ROSENBAUM und unabhängig von ihnen NEUFELD & HÄNDEL hingewiesen. Letztere Autoren legen dabei besonderes Gewicht darauf, daß die Protozoen und die tierischen Körperzellen durch Seife nicht nur abgetötet, sondern völlig aufgelöst werden, ein Umstand, der entsprechend dem, was oben über das gegensätzliche Verhalten des Serumlysins und der Leukocytenstoffe in dieser Hinsicht

ausgeführt wurde, ebenfalls für die Möglichkeit spricht, daß die Seifen bei den intrazellulären Lösungsvorgängen beteiligt sind.

Korschun, ebenfalls ein Schüler Metschnikoffs, fand in Extrakten aus Kaninchenleukocyten kein Komplement für sensibilisierte Typhusbazillen, dagegen andere, bei 62—72° stabile für Typhus und Cholera bakterizide Stoffe; die Wirkung derselben wurde durch inaktives Serum gehemmt (vergl. die entsprechenden Befunde von Jochmann und Müller, S. 341).

In mancher Hinsicht sind die Untersuchungen an Blutkörperchen noch geeigneter als die an Bakterien, um über den Komplementgehalt der Leukocyten Aufschluß zu geben. Landsteiner und Lambotte & Stiennon fanden, daß Leukocytenextrakte nicht imstande waren, inaktives hämolytisches Serum zu komplettieren; Gruber und Hoke konnten auch eine Sekretion von hämolytischem Komplement seitens der Leukocyten nicht feststellen. Daß auch innerhalb der lebenden Leukocyten kein hämolytisches Komplement in Wirksamkeit tritt, folgert Neufeld aus dem Schicksal der Blutkörperchen, die mit hämolytischem Ambozeptor beladen und dann von Phagocyten gefressen wurden. Solche Blutkörperchen werden nach den übereinstimmenden Angaben aller Autoren weder in vitro noch in vivo jemals schnell in Schatten verwandelt (Metschnikoff, Gruber, Ruziczka, Hectoen u. a.), was doch der Fall sein sollte, wenn die Phagocyten auch nur die geringste Menge von wirksamem Komplement enthielten. Wäre die Annahme Metschnikoffs richtig, daß das hämolytische Komplement des Serums ausschließlich aus den bei der Gerinnung zugrunde gegangenen Makrophagen stammt, so müßte einer von Neufeld angestellten Berechnung zufolge jeder lebende Makrophag genügend Komplement enthalten, um 8—10000 sensibilisierte Erythrocyten schnell in Schatten zu verwandeln. In Wirklichkeit geht jedoch die Verarbeitung der gefressenen Blutkörperchen außerordentlich langsam vor sich, es kommt dabei überhaupt nicht zu einer Schattenbildung, sondern zu einer Art Verklumpung und Degeneration mit Bildung hämoglobingefärbter Schollen. Besonders deutlich sind die Unterschiede zwischen extra- und intrazellulärer Auflösung bei den kernhaltigen Vogelblutkörperchen zu beobachten (vgl. insbesondere die Beschreibung Metschnikoffs); im Gegensatz zur Lysis im Serum, wo schnelle Schattenbildung erfolgt, Kern und Membran aber völlig erhalten bleiben, werden die kernhaltigen Zellen im Innern der Leukocyten ganz langsam aber restlos verdaut.

Bekanntlich zeigen auch andere, insbesondere stark chromatinhaltige Zellen, wie die Spermatozoen, Spirochäten, Trypanosomen, sich den Serumlysinen gegenüber insofern sehr resistent, als sie im freien Serum zwar schnell immobilisiert und abgetötet, jedoch nur zum allergeringsten Teil gelöst werden, während innerhalb von Phagocyten eine völlige Auflösung erfolgt (Metschnikoff u. a.). Es spricht vieles dafür, daß im Gegensatz zu der intrazellulären Verdauung die »Auflösung« von Zellen und Bakterien durch die Wirkung von Ambozeptor und Komplement in der Regel nur zur »Schattenbildung« führt, worauf Gruber, v. Baumgarten, Neufeld hingewiesen haben.

Auch bei Typhus- und Cholerabazillen treten bei der intrazellulären Auflösung nach Lambotte & Stiennon, Pettersson, Neufeld & Hüne mindestens teilweise andere Degenerationsformen auf, als bei dem Pfeifferschen Phänomen im freien Serum.

Nach Metschnikoff verläuft ferner die intrazelluläre Verdauung in

der Regel bei saurer Reaktion, auch dies spricht für einen prinzipiell von der Lysinlösung verschiedenen Vorgang.

Von großem Interesse sind auch die neueren Untersuchungen von JOCHMANN & MÜLLER und von OPIE über die in den Leukocyten enthaltenen Verdauungsenzyme, da diese möglicherweise mit den Stoffen, die bei der Verarbeitung der gefressenen Bakterien und Zellen in Wirkung treten, in Beziehung zu bringen sind. OPIE unterscheidet zwei solcher Enzyme, die Leukoprotease, die vorwiegend aus polynukleären Leukocyten und aus Knochenmark, und die Lymphoprotease, die aus »Makrophagen«, aus Milz und Leber gewonnen wurde; die erstere wirkt bei neutraler oder alkalischer Reaktion, die letztere nur bei saurer. Die verdauende Wirkung der Leukoprotease wird durch Serum gehemmt (wie schon von JOCHMANN und MÜLLER festgestellt wurde), so daß etwa durch Sekretion oder Zerfall ins Blut gelangende Leukoprotease hier nicht zur Wirkung kommen kann; bei der Lymphoprotease ist das schon durch die alkalische Reaktion des Blutes ausgeschlossen. OPIE & BARKER haben weiterhin das Blut und die Zellen verschiedener Säugetiere und Vögel auf das Vorkommen von Leukoprotease und des hemmenden Serumstoffes untersucht, bei Vögeln vermißten sie beide Stoffe.

Diese neueren Versuche führen also zu einer ganz entgegengesetzten Anschauung, als sie von METSCHNIKOFF lange Zeit vertreten worden ist: die verdauenden Leukocytenstoffe sind weder komplementartiger Natur, noch vermögen sie, falls sie ausnahmsweise in das Serum gelangen, hier ihre Wirkung auszuüben. Man darf vielleicht auch umgekehrt bezweifeln, ob die lytischen Serumstoffe, die etwa auf Bakterien oder Zellen fixiert in einen Phagocyten hineingelangen, dort wirksam sind; dagegen spricht wohl die schon erwähnte saure Reaktion, die die gefressenen Blutkörperchen und Bakterien fast stets sofort annehmen (METSCHNIKOFF).

Über die Verwertung des bakteriotropen Reagenzglasversuches zur Titrierung von Sera (speziell von Genickstarresera).

Es liegt nahe, den bakteriotropen Reagenzglasversuch zur Titrierung von Heil- und Schutzseris heranzuziehen. In erster Linie würden dazu natürlich solche Sera in Betracht kommen, deren spezifische Wirkung wir ausschließlich oder doch ganz überwiegend auf ihren Tropingehalt zurückführen dürfen. Als solche werden vielfach die Strepto- und Pneumokokkensera angesehen; doch ist hier eine Titrierung in vitro wohl deswegen nicht versucht worden, weil der Tierversuch genügend genaue Werte gibt.

Dagegen habe ich kürzlich für das Meningokokkenserum eine Titrierung durch den Phagocytoseversuch in vitro vorgeschlagen. Hochwertige Meningokokkensera wirken stark bakteriotrop, einige der von mir untersuchten Proben ergeben nach der oben genauer beschriebenen Methodik Werte von 0,0002—0,0005. Daneben enthält das Serum zuweilen auch bakterizide Ambozeptoren, wie JOCHMANN durch Plattenversuche nachgewiesen hat. Die von JOCHMANN gefundene bakterizide Wirkung war jedoch relativ schwach, sie scheint sich, auch bei sonst hochwertigen Sera, nicht regelmäßig zu finden (NEUFELD); außerdem lassen es die Befunde von MC. KENZIE und MARTIN, die in der Zerebrospinalflüssigkeit im Gegensatz zum Blutserum kein bakterizides Komplement für

Meningokokken fanden, wohl zweifelhaft erscheinen, ob die etwa im Meningitisserum enthaltenen bakteriziden Ambozeptoren an Ort und Stelle vom Organismus ausgenutzt werden können. Dafür, daß dies bei den Tropinen der Fall, sprechen mit Wahrscheinlichkeit Versuche von Davis, der die Phagocytose von Meningokokken an Leukocyten, die aus der Zerebrospinalflüssigkeit stammten, beobachten konnte, sowie vor allem die von Flexner & Jobling mitgeteilten mikroskopischen und kulturellen Beobachtungen an intralumbal injizierten Patienten, sowie die entsprechenden Versuche Flexners an Affen.

Neben der antiinfektiösen Wirkung wird dem Genickstarreserum von vielen Autoren auch eine gewisse antitoxische Wirkung zugeschrieben (Jochmann, Wassermann, Flexner). Während diese Autoren in der antitoxischen Quote des Serums nur eine Komponente seiner Wirkung sehen, glauben Kraus & Dörr, daß die Wirkung des Serums ausschließlich oder doch ganz überwiegend auf dem Antitoxingehalt beruht, und daß dieser sich im Tierversuch quantitativ exakt feststellen läßt. Letzteres wurde jedoch von anderer Seite nicht bestätigt. (Vgl. Heller.)

Ruppel hat berichtet, daß die Meningokokken durch Passagen auf einem bestimmten flüssigen Nährboden sich in eine hochvirulente Modifikation überführen lassen, die Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen in kleinsten Dosen unter dem Bilde der Septikämie tötet. Mit derart angezüchteten Kulturen immunisiert Ruppel Pferde und prüft das Serum mit denselben virulenten Stämmen. Eine von mir untersuchte Probe dieses Serums besaß nur ganz schwachen Tropingehalt, es scheinen also bei Immunisierung mit den Ruppelschen Kulturen nur wenig Bakteriotropine gebildet zu werden, wenigstens solche, die gegenüber Originalstämmen wirksam sind. Überhaupt erscheint es fraglich, inwieweit eine Prüfung von Meningokokkensera mit den von Ruppel benutzten, in ihrer pathogenen Wirkung völlig veränderten (in typische Septikämieerreger umgewandelten!) Kokkenstämmen einen Schluß auf die Wirkung des Serums gegen die ursprünglichen Kulturen zuläßt. Es liegen hier wohl ähnliche Bedenken vor wie bei Streptokokkenstämmen, die durch lange fortgesetzte Tierpassagen in ihrer Wirkung gesteigert sind; gegen die Benutzung solcher Stämme zur Serumgewinnung und -Prüfung haben sich bekanntlich viele Autoren ausgesprochen.

Sicherlich ist die Frage der Wirkungsweise und der Wertbemessung des Genickstarreserums noch nicht völlig spruchreif, es werden darüber, sowie über die praktische Brauchbarkeit der von mir vorgeschlagenen Titrierung nach dem Tropingehalt vielmehr erst weitere Erfahrungen entscheiden.

Über die Technik des Phagocytoseversuches speziell bei Meningokokken s. oben S. 313—315.

B. Opsonine.

Die Versuche Leishmans.

Leishman hat im Jahre 1902 als erster eine einfache Methode angegeben, um die Phagocytose durch menschliche Leukocyten zu beobachten. Der Autor entnahm mittels einer kleinen Kapillare eine abgemessene Menge Fingerblut und mischte dasselbe auf einem Objektträger oder in einem Uhrglase mit der gleichen, in derselben Weise abgemessenen Menge einer Bakterienemulsion; beide Flüssigkeiten wurden gründlich durch mehrmaliges Aufsaugen vermischt,

von dem Gemisch eine bestimmte Menge, die gerade den Raum zwischen Deckglas und Objektträger ausfüllte, auf einen Objektträger geblasen, mit einem Deckglase bedeckt und $^1/_2$ Stunde bei Körpertemperatur in einer feuchten Kammer gehalten. Dann wurde das Deckglas abgezogen, fixiert und nach der von demselben Autor angegebenen Modifikation der Romanowskifärbung gefärbt. Die innerhalb der Versuchsdauer eingetretene Phagocytose wurde quantitativ gemessen, indem die in einer Anzahl von polynukleären Leukocyten enthaltenen Bakterien gezählt und daraus der Durchschnittswert für einen Phagocyten berechnet wurde. Gleichzeitig mit dem zu untersuchenden Patientenblut fertigte der Autor stets ein Kontrollpräparat mit seinem eigenen Blut an und bestimmte hier ebenfalls den Durchschnitt der gefressenen Bakterien; dann stellte er das Verhältnis zwischen beiden Proben fest, indem er die für das Normalblut gefundene Zahl von der des Patientenblutes subtrahierte: war die Phagocytose im Patientenblut also über der Norm, so ergab sich eine positive, war sie darunter, eine negative Zahl.

Die Anregung zu diesen Versuchen wurde LEISHMAN dadurch gegeben, daß er, in WRIGHTS Laboratorium arbeitend, Zeuge von dessen Bemühungen war, bakterizide Antikörper oder Agglutinine gegen Staphylokokken, Pestbazillen und Micrococcus melitensis im Serum von Rekonvaleszenten oder Schutzgeimpften in derselben Weise, wie z. B. beim Typhus, nachzuweisen. Diese Versuche fielen gänzlich negativ aus (WRIGHT & WINDSOR), und dadurch kam LEISHMAN auf den Gedanken, daß vielleicht statt dessen gegenüber den genannten Bakterien eine Steigerung der Phagocytose vorhanden sein könnte. In der Tat gelang es ihm, nach der angegebenen Methode die Phagocytose von Staphylokokken, Micr. melitensis, Typhusbazillen und Milzbrand zu beobachten. Genauere Angaben werden nur über die Staphylokokkenversuche gemacht; hier war in zwei Fällen eine deutliche Steigerung der Phagocytose nach einer spezifischen Behandlung mit abgetöteten Staphylokokken festzustellen.

Über den einen Fall wird eine genaue Kurve mitgeteilt, bei welcher die für das Kontrollserum gefundenen Zahlen jeweils als 0 gesetzt und die positiven bzw. negativen Differenzen, die das Patientenserum demgegenüber zeigt, als absolute Zahlen eingetragen sind. Vor der Behandlung zeigte das Blut des an einer Staphylokokkenaffektion der Haut leidenden Patienten einen negativen Index (—12), derselbe sinkt nach der Injektion zunächst bis —17 (am 4. Tage), steigt am 7. Tage auf +6, am 8. auf +20, am 12. und 13. Tage folgt wieder eine kurze negative Schwankung, darauf wieder Anstieg bis +20; nach einer zweiten Injektion traten analoge Schwankungen auf. Sehr auffallend ist die klinische Besserung während der Tage mit hohem Index, und das rezidivierende Auftreten von Hautbläschen während der negativen Schwankungen; ob es sich hierbei um eine Gesetzmäßigkeit handelt, läßt der Autor dahingestellt.

LEISHMAN zählte in der Regel 20 Leukocyten durch, und zwar nur polynukleäre; er fand, daß sich bis zu 50 Kokken in einer Zelle mit Sicherheit zählen ließen; erhielt er noch größere Zahlen, so wiederholte er den Versuch mit einer dünneren Bakterienemulsion. Er betrachtet die Methode keineswegs als ideal, insbesondere seien die ungleiche Zahl und Virulenz der Bakterien, vielleicht auch die Schwankungen in der phagocytären Kraft des Kontrollblutes wichtige Fehlerquellen: dennoch seien die Resultate überraschend regelmäßig.

Wie man sieht, enthält die Arbeit Leishmanns bereits die wesentlichsten Grundzüge zu der später von Wright benutzten Methode und zur klinischen Anwendung derselben bei der »Vaccinetherapie«; die theoretischen Fragen sind dagegen kaum berührt, insbesondere bleibt es offen, ob die Steigerung der Phagocytose auf Veränderung des Serums oder der Leukocyten beruht. Leishman selbst hat seine Arbeit, obwohl er dieselbe als vorläufige Mitteilung bezeichnet, nicht fortgesetzt. Dagegen teilte Wright eine größere Reihe von Fällen mit, in denen er nach der Methode Leishmans die Schwankungen der Phagocytose im Blute von Patienten, die mit Staphylokokkenvaccine behandelt wurden, festgestellt hatte.

Die Begründung der Opsoninlehre durch Wright und Douglas.

Im Verein mit Douglas hat Wright alsdann die Befunde Leishmans theoretisch und praktisch weiter verfolgt. Wright & Douglas modifizierten zunächst die von Leishman angegebene Methode derart, daß eine getrennte Untersuchung des Serums und der Leukocyten ermöglicht wurde.

Zu diesem Zweck wurde das Blut durch Zusatz des gleichen Quantums von Natriumcitratlösung (0,5—1 % in physiologischer Kochsalzlösung) flüssig erhalten, die Blutkörperchen in der Kapillare zentrifugiert und mehrmals, meist dreimal, mit Kochsalzlösung gewaschen, um sie von dem anhaftenden Serum zu befreien; alsdann wurde mit Kochsalzlösung auf das ursprüngliche Volum aufgefüllt. Daß Natriumcitrat, auch in stärkerer Konzentration, die Leukocyten nicht schädigt, wurde durch Kontrollversuche festgestellt. Nach dem Zentrifugieren bildet sich oberhalb der Blutkörperchen eine »Rahmschicht«, welche vorwiegend die Leukocyten enthält; diese Schicht wurde zum Phagocxtoseversuch benutzt. (Später sind übrigens Wright u. a. hiervon wieder abgekommen und ziehen es vor, den gesamten Bodensatz zu verwenden, s. u.) Ferner ließen Wright & Douglas die Phagocytose nicht zwischen Deckglas und Objektträger, sondern in einer Kapillare vor sich gehen; in derselben wurden bei den ersten Versuchen meist drei Teile des zu untersuchenden Serums mit drei Teilen des gewaschenen Blutes und einen Teil Bakterienemulsion gründlich gemischt, das Röhrchen alsdann zugeschmolzen, $^1/_4$ Stunde bei 37° gehalten, dann Präparate ausgestrichen und nach Leishman gefärbt. Die Bakterienaufschwemmung empfehlen die Autoren so zu wählen, daß sie ca. 10 Millionen Keime pro ccm enthält; die Zählung der Bakterien geschieht nach einer von Wright früher angegebenen Methode.

Die Technik des Phagocytoseversuches nach Wright, die seither mehrfache Änderungen erfahren hat, wird unten noch ausführlich besprochen werden (vgl. S. 376). Hier seien zunächst die Grundbegriffe des »phagocytic count« und des »opsonic index« (von Sauerbeck als »absoluter« bzw. »relativer Index« wiedergegeben) erläutert und die wesentlichsten Momente berührt, die bei der Feststellung derselben in Betracht kommen.

Als phagocytic count wird die Zahl der durchschnittlich von einem polynukleären Leukocyten (die mononukleären Zellen bleiben wie bei Leishman ganz außer Betracht) aufgenommenen Bakterien bezeichnet; als opsonic index bezeichnen Wright & Douglas diejenige Zahl, die das Verhältnis zwischen dem mit einem pathologischen bzw. verdächtigen und dem mit einem sicher normalen Serum erhaltenen phagocytic count angibt. Zählt man z. B. in 50 Leukocyten mit dem fraglichen Serum A im ganzen 120 Bakterien,

in ebensoviel Zellen mit dem Normalserum B 90 Bakterien, so ist der opsonische Index des Serums A $\frac{120}{90} = 1{,}33$. Der opsonische Index, vielfach einfach als »Index« eines Serums bezeichnet, ist also eine relative Zahl; die absolute Zahl der gefressenen Bakterien kann dabei außerordentlich verschieden sein, es hängt das hauptsächlich von der Art und der Menge der zugesetzten Bakterien, von der jeweiligen Beschaffenheit der Leukocyten und von der Zeitdauer des Versuches ab.

Bei der Bestimmung des Index sind daher die betreffenden Sera gleichzeitig zu entnehmen und zu verarbeiten, die gleichen Leukocyten und die gleiche Bakterienaufschwemmung zu benutzen, und zwar stets genau gleiche Teile. Würde man z. B. einmal mehr, das andere Mal weniger Bakterien zusetzen, so würde man ganz verschiedene Zahlen bekommen. Natürlich muß auch die Zeitdauer und die Temperatur während des Versuches genau die gleiche sein, ferner sollen die Kapillaren, in denen man die Phagocytose vor sich gehen läßt, wenigstens annähernd gleich sein; auch müssen Ausstrich, Färbung und Zählung der Präparate in identischer Weise ausgeführt werden (vgl. unten). Was die Zahl der auszuzählenden Zellen betrifft, so haben Wright und Douglas bei ihren ersten Arbeiten ebenso wie Leishman meist 20—30 Zellen durchgezählt, später hat man vielfach, um genauere Werte zu erhalten, die Zählung von wenigstens 100 Luekocyten gefordert.

Mit dieser Methodik erhielten Wright und Douglas die folgenden Ergebnisse. In ihrer ersten Arbeit, die sich mit der Phagocytose eines bestimmten Mikroorganismus, des Staphylococcus aureus, beschäftigt, stellten die Autoren zunächst fest, daß die Phagocytose die gleiche war, ob sie Serum oder (durch Citratzusatz erhaltenes) Plasma anwandten. Dieses Resultat hat Sellards für Plasma, das ohne Citratzusatz gewonnen war, bestätigt; die Opsonine entstehen also nicht etwa erst bei der Gerinnung des Blutes. Dagegen wurde die phagocytosebefördernde Eigenschaft des Serums durch 10 bis 15 Minuten langes Erhitzen auf 60 bis 65° völlig oder fast völlig vernichtet.

Die Einzelheiten des ersten grundlegenden Versuches seien hier wiedergegeben. Untersucht wurden je zwei Proben des normalen Serums W. mit den Leukocyten derselben Versuchsperson und eines zweiten Normalserums D mit den Leukocyten von D.

Zahl der durchschnittlich von einem Phagocyten aufgenommenen Staphylokokken:

Serum (frisch) und Leukocyten W.:	19,8,	dasselbe Serum erhitzt:	3,4,
desgl. 2. Röhrchen:	17,4,	»	0,6,
Serum und Leukocyten D:	16,0,	»	1,8,
desgl. 2. Röhrchen:	18,5,	»	1,5,
Serum und Leukocyten W.:	25,4,	»	0,0,
desgl. 2. Röhrchen:	16,0,	»	0,0,
Serum und Leukocyten D:	15,7,	»	0,2.

Also spielt das Serum, und zwar ein bei etwa 60° thermolabiler Bestandteil desselben die entscheidende Rolle bei der Phagocytose. Daß das Ausbleiben der Phagocytose in den Röhrchen mit erhitztem Serum nicht etwa auf einem hemmenden Einfluß des erhitzten Serums beruht, wurde durch einen Kontrollversuch festgestellt. Derselbe zeigte, daß bei Verdünnung des frischen Serums mit inaktiviertem Serum annähernd dieselben Werte erhalten wurden,

wie bei Verdünnung mit physiologischer Kochsalzläsung; das inaktive Serum ist also eine indifferente Flüssigkeit.

Das Resultat des Verdünnungsversuches ist das folgende:

Verdünnug des Serums	Grad der eingetretenen Phagocytose bei Verdünnung mit	
	inakt. Serum	Kochsalzlösuug
1 : 3	—	34,2
1 : 6	27,4	27,2
1 : 12	23,1	30,5
1 : 24	20,6	24,8
1 : 48	5,0	4,95
1 : 96	—	0,8
1 : 192	—	0,6

Aus diesen Versuchsergebnissen entnehmen Wright & Douglas offenbar die Berechtigung, die mit inaktivem Serum versetzten Röhrchen stets als Kontrollen zu benutzen und auf weitere Kontrollen, in denen das Serum vollständig durch Kochsalzlösung ersetzt ist, zu verzichten; in der Tat finden sich in den Versuchen der Autoren keine weiteren Kontrollen mit Kochsalzlösung. Bei Untersuchung von spezifischen Serumproben d. h. von Sera erkrankter oder spezifisch behandelter Menschen sind Wright & Douglas zunächst von der Annahme ausgegangen, daß auch hier das inaktive Serum ein indifferentes Medium sei; in einer späteren mit Reid ausgeführten Arbeit hat sich Wright von der (bereits durch Denys & Leclef, Savtschenko, Levaditi u. a. festgestellten) Tatsache überzeugt, daß im Immunserum auch nach dem Erhitzen auf 60° und darüber phagocytosebefördernde Stoffe enthalten sein können.

Ferner glaubten Wright & Douglas zunächst, daß jede Phagocytose durch die thermolabilen Opsonine hervorgerufen sein müßte; sie erklärten daher die zuweilen auch in den Kontrollpräparaten nicht ganz unerhebliche Phagocytose durch die Annahme, daß den Leukocyten trotz des Waschens noch geringe Spuren frischen Serums anhafteten. Später ist Wright, wohl beeinflußt durch die Mitteilung von Löhlein, von dieser Auffassung zurückgekommen und hat selbst die Bedingungen, unter denen eine »spontane« Phagocytose zustande kommt, eingehend studiert.

Nun legten Wright & Douglas sich die Frage vor: wirkt das Serum stimulierend auf die Phagocyten oder verändernd auf die Bakterien? Zur Entscheidung dieser Frage benutzten die Autoren die Thermolabilität der phagocytotebefördernden Stoffe des Normalserums. Sie ließen frisches, menschliches Serum 15 Minuten bei 37° auf Staphylokokken einwirken, erhitzten dann die Mischung 10—15 Minuten lang auf 60° und setzten nun Leukocyten zu: bei dieser Versuchsanordnung trat starke Phagocytose ein. Wurde dagegen das Serum zunächst auf 60° erhitzt, dann die Bakterien zugesetzt (und die Mischung ev. nochmals auf 60° erhitzt), so blieb die Phagocytose, entsprechend dem oben gesagten, annähernd vollständig aus. Um einige Zahlen zu geben, so betrugen bei 3 derartigen Versuchen die Durchschnittszahlen der von einem Leukocyten gefressenen Bakterien für das nach der Einwirkung auf die Kokken erhitzte Serum 27, 33 und 30, für das vorher erhitzte 3, 4, 4. Hiernach ist es zweifellos, daß

die thermolabilen Stoffe, auf denen die Phagocytose in diesen Versuchen beruhte, auf die Bakterien und nicht auf die Leukocyten gewirkt haben; denn mit den letzteren kam das Serum erst in Berührung, nachdem es durch Erhitzen unwirksam geworden war.

Wright & Douglas setzen jedoch ausführlich auseinander, daß ihre Versuche die Möglichkeit offen lassen, das neben den auf die Bakterien wirkenden Stoffen im Serum auch noch Stimuline vorhanden sein könnten. Zur Entscheidung dieser Frage stellten sie Versuche über die Phagocytose von Karmin in aktiven und erhitzten Serum an, wobei im ersteren die Phagocytose stärker zu sein schien, ferner untersuchten sie, ob ein mit Staphylokokken abgesättigtes Serum noch phagocytosebefördernd wirkte: dies war deutlich der Fall. Wright & Douglas lassen hiernach die Frage nach dem Vorhandensein von Stimulinen neben den Opsoninen vorläufig offen.

In derselben Weise wie für Staphylokokken haben Wright & Douglas für die Tuberkelbazilen die Thermolabilität der Opsonine festgestellt; in drei Versuchen sanken die (absoluten) Indices der Sera nach dem Erhitzen von 5,4 auf 0,75, von 17,3 auf 3,0, von 14,0 auf 3,0. Ebenso wurde durch den soeben angeführten Erhitzungsversuch festgestellt, daß auch hier die Wirkung des Serums sich gegen die Bakterien, nicht gegen die Leukocyten richtete; allerdings zeigte sich dabei, daß die mit dem Serum zusammen erhitzten Bakterien erheblich schlechter als die unerhitzten gefressen wurden. (Über entsprechende Beobachtungen anderer Autoren vergl. S. 352—353.)

Für drei Proben wurden dabei die folgenden Zahlen erhalten:

Sera:	I.	II.	III.
Index des frischen Serums	6,9	5,2	4,8
» » nach Einwirkung auf die Bazillen erhitzten Serums	3,5	2,6	2,6
» » vor Einwirkung auf die Bazillen erhitzten Serums	0,16	0,34	0,4

Im Verfolg der Beobachtungen Leishmans haben Wright und Wright & Douglas bei einer großen Zahl von Patienten, die an Staphylokokkenaffektionen und an Tuberkulose litten, den opsonischen Index festgestellt und die im natürlichen Verlaufe der Krankheit sowie die nach spezifischer Behandlung mit »Vaccinen« auftretenden Schwankungen des Index beobachtet. Sie fanden bei 20 Fällen von Staphylokokkeninfektion und bei 17 Tuberkulosefällen den Index stets gegenüber der Norm erniedrigt, wenn auch die Abweichung oft nur gering war; die Indices der Staphylokokkenpatienten schwankten von 0,1—0,87, die der Tuberkulösen von 0,4—0,9.

Später hat Wright dann gefunden, daß Herabsetzung des Index nur bei lokalisierter Tuberkulose bzw. Staphylokokkenaffektion die Regel ist, während generalisierte Fälle ein sehr unregelmäßiges Verhalten des Index zeigen, wobei sowohl normale, als auch erheblich erhöhte oder herabgesetzte Werte vorkommen. Diese für die klinische Verwertung des Index wichtigen Verhältnisse werden unten näher erörtert werden.

Wurden die Patienten spezifisch behandelt, so stieg der Index, nachdem er zuerst meist eine kurze negative Schwankung gezeigt hatte.

Bei derartigen Patienten, deren Blut entweder abnorm hohen oder abnorm niedrigen Index zeigte, stellten Wright & Douglas Versuche an, um zu entscheiden, ob die Verstärkung bzw. Verringerung der Phagocytose auf einer Veränderung des Serums oder der Leukocyten beruhte.

Das Serum eines Patienten mit Sykosis, der mehrfach mit abgetöteten Staphylokokken behandelt worden war, ergab, mit den Leukocyten des Patienten geprüft, durchschnittlich 25,7 Keime in einem Phagocyten, dasselbe Serum mit Leukocyten eines normalen Menschen durchschnittlich 28,2 Keime. Das Serum dieser normalen Person wurde ebenfalls sowohl mit den zugehörigen Leukocyten, als mit den Leukocyten des Vaccinierten geprüft; beide Prüfungen ergaben die Durchschnittszahl 13.

Ein entsprechendes Ergebnis hatte die Untersuchung des Serums und der Leukocyten von einem Tuberkulösen mit herabgesetztem Index im Vergleich mit Serum und Leukocyten eines Normalen; auch hier zeigte sich, daß die verminderte Phagocytose nicht auf verminderter Freßtätigkeit der Leukocyten, sondern auf geringerem Opsoningehalt des Serums beruhte.

Also ändert sich im Lauf einer Erkrankung oder bei spezifischer Behandlung der Opsoningehalt des Serums, aber nicht die Eigenschaften der Leukocyten; wie man sieht, stimmt dieses Ergebnis gut mit den früheren Feststellungen von Denys und seinen Mitarbeitern überein.

In einer weiteren Arbeit stellten Wright & Douglas fest, daß frisches menschliches Serum Opsonine gegenüber eine Reihe anderer Mikroorganismen, nämlich Pestbazillen, Ruhrbazillen, Microc. melitensis, Bact. coli, Pneumokokken, Milzbrand-, Cholera- und Typhusbazillen enthält. Alle genannten Bakterienarten wurden reichlich, wenn auch in wechselndem Maße von Phagocyten aufgenommen, sobald frisches Serum zugesetzt wurde, während im inaktivierten Serum meist nur eine geringe Phagocytose eintrat. Dagegen ließ sich bei Diphtherie- und Xerosebazillen keine Opsoninwirkung erkennen, d. h. die Phagocytose war im erhitzten Serum durchschnittlich ebenso stark wie im frischen (etwa 3—10 Bazillen pro Leukocyt).

Wright & Douglas teilen hiernach die Bakterien in vier Kategorien ein, nämlich

1. solche, die sehr empfindlich sowohl gegen bakterizide als gegen opsonische Serumwirkung sind (Cholera, Typhus);
2. solche, die gegen bakterizide Wirkung in geringem Grade, gegen opsonische stark empfindlich sind (B. coli, Dysenterie);
3. solche, die gar keine Empfindlichkeit gegen bakterizide, aber starke Empfindlichkeit gegen opsonische Serumwirkung besitzen (Pestbazillen, Pneumokokken, Staphylokokken, Microc. melitensis);
4. Bakterien, die gegen beide Serumwirkungen unempfindlich sind (Diphtherie- und Xerosebazillen).

Später ist auch für Diphtheriebazillen eine opsonisierende Wirkung des frischen menschlichen Normalserums festgestellt worden, ebenso weiterhin für Pseudodiphtherie-, Paratyphus- bzw. Hogcholerabazillen, für Gonokokken, Meningokokken, Staphyl. alb. u. citreus, für (avirulente bzw. wenig virulente!) Streptokokken (vgl. unten).

Hieraus geht wohl hervor, daß die opsonisierende Wirkung des Normalserums umfassender ist als die direkt bakterizide Wirkung.

Weitere Beobachtungen über Vorkommen und Eigenschaften der Opsonine.

Die Befunde von WRIGHT & DOUGLAS wurden alsbald von anderen Autoren bestätigt und ergänzt. Schon WRIGHT & DOUGLAS hatten gefunden, daß Opsonine sich nicht nur im Blutserum finden, sondern daß sie auch in Exsudatflüssigkeiten, in die Lymphe von Hautbläschen sowie in die Milch übergehen; in dem Blute von Neugeborenen fanden sie in einigen Fällen den Opsoningehalt (für Staphylokokken und T. B.) etwa gleich dem des mütterlichen Blutes, während er in anderen Fällen weit geringer war.

Ähnliche Ergebnisse hatten AMBERG, TURTON & APPLETON, MUCH, WELLS; v. EISLER & SOHMA fanden bei neugeborenen Meerschweinchen denselben Opsoningehalt wie im Serum des Muttertieres.

Daß nicht nur im Serum des Menschen, sondern auch in dem der daraufhin untersuchten Tiere sich Opsonine finden, geht aus zahlreichen Untersuchungen hervor; die meisten derselben beziehen sich auf Meerschweinchen- und Kaninchenserum (HECTOEN & RÜDIGER, DEAN, LÖHLEIN, GRUBER & FUTAKI, BÄCHER u. a.). Aus den Befunden von GRUBER & FUTAKI sei hervorgehoben, daß das Meerschweinchen- (und ähnlich das Kaninchen-)serum stark opsonisch auf Staphyl. aur., Streptoc., Pneumococcus, B. coli, Bac. ruber Kiel, Prodigiosus, Subtilis, Rotlauf, Proteus, Diphtherie wirkt; gegenüber B. pyocyaneus, suipestifer, suisepticus war die opsonische Wirkung insofern weniger deutlich, als hier auch im inaktiven Serum eine mehr oder weniger starke Phagocytose stattfand. Ferner wurden Opsonine im Serum von Pferden (DEAN), Hunden (HECTOEN), Rindern, Schweinen, Schafen, Tauben und Hühnern (SIMON, LAMAR & BISPHAM) nachgewiesen. Sie finden sich aber auch im Serum von Kaltblütern, wie Fröschen und Fischen und von Wirbellosen, wie Krebsen, Muscheln (RÜDIGER & DAVIS, SLEESWIGK).

Ebenso wie die Sera, lassen sich auch die Leukocyten der verschiedensten Tiere zu Phagocytoseversuchen im Reagenzglase verwenden, nicht nur solche von Meerschweinchen und Kaninchen (die schon von DENYS benutzt wurden), sondern auch von Ziegen, Hunden, Schafen (HECTOEN u. a.), Hühnern (GRUBER), Fröschen, Schildkröten, Fischen, ja auch von niederen Tieren, wie Echinodermen, Mollusken, Würmern, Arthropoden (RÜDIGER & DAVIS).

Daß gerade bei niederen Tieren die Phagocytose eine große Rolle spielt, ist ja durch METSCHNIKOFFS grundlegende Untersuchungen lange bekannt. Die Phagocytoseversuche in vitro haben nun gezeigt, daß Bakterien, die durch ein bestimmtes Serum »sensibilisiert«, also mit Opsonin beladen sind, dadurch nicht nur zur Phagocytose durch die Leukocyten derselben Tierart, von der das Serum herstammt, sondern ebensogut durch die Leukocyten einer beliebigen anderen Tierart vorbereitet sind. So fanden HECTOEN & RÜDIGER, daß Staphylokokken, die durch das Serum von Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Ziegen, Ratten oder Pferden sensibilisiert worden sind, von menschlichen Leukocyten gefressen werden; SIMON, LAMAR & BISPHAM sowie RÜDIGER & DAVIS stellten dasselbe für das Serum von Schafen, Schweinen, Rindern, Katzen, Hunden, Hühnern, Schildkröten, Fröschen, Fischen, Krebsen, Holothurien und Seeigeln fest. Ebenso werden umgekehrt die

mit einem Warmblüterserum vorbehandelten Bakterien regelmäßig durch Leukocyten von niederen Wirbeltieren oder von Wirbellosen (Mollusken, Würmern u. s. w.) gefressen (Rüdiger & Davis). Dieses Verhalten ist deswegen von besonderem Interesse, weil daraus, deutlich hervorgeht, daß sich die spezifische Reaktion ausschließlich zwischen dem Serum und den Bakterien abspielt, und daß die Leukocyten dabei erst sekundär beteiligt sind: sie stellen gleichsam den Indikator der Serumwirkung dar. Nicht selten beobachtet man jedoch, worauf Rüdiger & Davis, Bächer u. a. hinweisen, bei derartigen Versuchen, daß ein fremdes Serum nebenher auch toxisch auf die Leukocyten wirkt, wodurch natürlich die Beobachtung der Opsoninwirkung gestört wird. Diese »Leukocytotoxine« der Normalsera sind von Rüdiger & Davis, sowie besonders eingehend von Goodman studiert worden, sie sind nach den genannten Autoren komplexer Natur und werden durch 30 Minuten langes Erhitzen auf 55° unwirksam.

In einzelnen Fällen fand Hectoen, daß opsonisierte Bakterien z. B. durch Menschenleukocyten, aber nicht durch Hundeleukocyten aufgenommen wurden. Bächer nimmt für die von ihm beobachteten Fälle von stärkerer Phagocytose durch homologe Leukocyten an, daß in diesen Fällen das fremde Serum einen schädigenden Einfluß auf die Leukocyten ausgeübt hat.

Mit der soeben erörterten Annahme, daß die Leukocyten ein relativ indifferenter Faktor bei der Phagocytose sind, steht die von Denys entdeckte, von Wright & Douglas für menschliches Serum bestätigte Tatsache, daß bei der Immunsierung nur das Serum, aber nicht die Leukocyten eine Veränderung erfahren, in bestem Einklange. Dieser Befund ist weiterhin von vielen anderen Autoren, so von Hectoen und Clark für Typhuskonvaleszenten, von Fyshe, Neisser & Guerrini für mit Staphylokokken behandelte Menschen bzw. Versuchstiere bestätigt worden.

In einigen Fällen ist jedoch anscheinend ein entgegengesetztes Verhalten beobachtet worden. Löwenstein beschreibt, daß sowohl bei einem mit Tuberkulin behandelten Patienten wie bei einem gegen Tuberkulose immunisierten Kaninchen eine deutliche Veränderung der Leukocyten in dem Sinne eintrat, daß sie erhöhte phagocytäre Fähigkeit gegenüber Tuberkelbazillen zeigten.

Ferner sah Rosenow bei Pneumonikern, abgesehen von der spezifischen Veränderung des Serums, auch die Aktivität der Leukocyten erhöht; dabei zeigten sich die Leukocyten auch gegen Erhitzung widerstandsfähiger als diejenigen von Kontrollpersonen. Potter & Krumwiede fanden bei Untersuchung einiger Pneumoniefälle die Aktivität der Phagocyten während der Krankheit herabgesetzt und erst gegen die Krise verstärkt. Auch von einigen anderen Autoren liegen Angaben vor, daß die Freßfähigkeit der Leukocyten im Verlaufe von Infektionskrankheiten schwanken kann; so fanden Basset Smith bei Maltafieber, Potter bei verschiedenen Affektionen eine gesteigerte Aktivität der Leukocyten. Dodds, Veitch, Dudgeon & Shattok haben mit Rücksicht auf derartige Erfahrungen vorgeschlagen, zu der Leishmanschen Methode der Indexbestimmung zurückzukehren, bei der Serum und Leukocyten des Patienten benutzt werden. In allen diesen Fällen handelt es sich offenbar nicht um eine spezifische, gegen einen bestimmten Mikroorganismus gerichtete Eigenschaft der Zellen, sondern um eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der Zellen im allgemeinen.

Obwohl Leishman, Metschnikoff, Harrison und Sellards die Frage einer stimulierenden Serumwirkung noch offen lassen wollen, wird heute wohl allgemein angenommen, daß die Opsonine der Normalsera ebenso wie die phagocytosebefördernden Stoffe der Immunsera nicht auf die Leukocyten, sondern auf die betreffenden Bakterien einwirken. (Dagegen übt nach Neisser & Guerrini das Serum von Pferden, die nach Deutschmann mit enormen Mengen von Hefen behandelt sind, einen nicht spezifischen phagocytosebefördernden Einfluß aus, indem es, wahrscheinlich durch seinen Nukleingehalt auf die Leukocyten anregend wirkt vgl. S. 328). Insbesondere haben sich Bulloch & Atkin, Löhlein, Hectoen, Bächer und viele andere davon überzeugt, daß die Bakterien die Opsonine binden und auch dann noch stark phagocytiert werden, wenn sie durch Waschen vom Serum befreit sind. Dean sah die Bindung des Opsonins sowohl bei 37° wie bei 8°, jedoch in letzterem Fall erheblich verzögert eintreten. Bulloch & Atkin, Hectoen & Rüdiger, Löhlein fanden daß diese Bindung auch bei 0° eintrat, während in den Versuchen von Meyer mit Paratyphusbazillen eine Opsonisierung bei 0° nicht stattfand (vgl. unten). Im Gegensatz zu anderen Berichten über »maximale« Phagocytose derartig sensibilisierter Bakterien hebt Meyer hervor, daß Paratyphusbazillen, die bei 37° 1 Stunde lang mit frischem Normalserum behandelt und abzentrifugiert waren, stets schlechter gefressen wurden, als bei direktem Zusatz des Serums; das gleiche beobachtete Hectoen für die opsonische Wirkung des Hundeserums auf Milzbrandbazillen.

Centanni fand, daß die durch Serum opsonisierten Pneumokokken das Opsonin beim Waschen leicht verlieren, und Sellards sah, daß die Phagocytose von Tuberkelbazillen und Staphylokokken, die vorher mit normalem Serum digeriert waren, nach mehrmaligem Waschen sehr stark abnahm; er glaubt deswegen, daß durch die Absorptionsversuche überhaupt nicht eine Wirkung des Serums auf die Bakterien bewiesen, und daß eine Stimulinwirkung nicht ausgeschlossen ist. Man darf aus diesen Versuchen (bei denen das jedesmalige Zentrifugieren der Bakterien bis zu 1 Stunde dauerte) wohl nur schließen, daß die Bindung zwischen dem Opsonin des Normalserums und den Bakterien keine sehr feste ist, was mit neueren Beobachtungen über andere normale Serumstoffe übereinstimmen würde. Allerdings wird man zugeben müssen, daß die Bindungsversuche bei den Stoffen des Normalserums keine so überzeugenden Resultate ergeben, wie das für die Tropine der Immunsera noch kürzlich durch Neisser & Guerrini aufs neue erwiesen wurde.

Neisser & Guerrini fanden, daß das (Normal-)Opsonin für Staphylokokken sich nicht vollständig absorbieren läßt, sondern daß stets, wenigstens bei einmaliger Absorption mit großen Bakterienmengen ein nicht unbeträchtlicher Rest davon übrig bleibt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine geringe Avidität des restierenden Opsonins (vgl. analoge Erfahrungen betreffs der Normalagglutinine [Müller]) die Verfasser weisen aber auch auf die Möglichkeit hin, daß das Normalserum auf die Leukocyten eine anregende Wirkung ausübt.

Eine grundsätzlich wichtige Frage ist die der »spontanen Phagocytose«, d. h. derjenigen, die ohne jeden Serumzusatz eintritt. Wright & Douglas hatten zunächst geglaubt, jede Phagocytose auf eine Wirkung der thermolabilen Serumstoffe beziehen zu sollen, und die von ihnen in manchen Präparaten mit erhitztem Serum festgestellte

Phagocytose durch die den Leukocyten noch anhaftenden Reste von frischem Serum erklärt. Demgegenüber hat besonders Löhlein nachgewiesen, daß manche Bakterien von Leukocyten, die sorgfältig durch mehrfaches Waschen von allen Serumresten befreit sind, energisch gefressen werden. Weiterhin ist die gleiche Beobachtung für eine Reihe von Bakterienarten von Hectoen, Wright & Reid, Neufeld & Hüne, Dean u. a. gemacht worden; es ist daher für jeden Phagocytoseversuch eine Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung als unumgänzlich anzusehen. Später hat übrigens Löhlein, ohne einen Grund dafür beizubringen, die Ansicht ausgesprochen, daß in diesen Fällen die Leukocyten selbst, in Abwesenheit von freien Serumstoffen, Opsonin absondern, und daß die Opsonine also phagocytären Ursprunges sind. Hiergegen spricht, von anderen Gründen abgesehen, schon der Umstand, daß die spontane Phagocytose nur bei ganz bestimmten Bakterienstämmen beobachtet wird; stammten die Opsonine des Serums aus den Leukocyten, so müßte die Spontanphagocytose doch wohl gleichmäßig bei allen Bakterien eintreten, gegen die das Serum Opsonine enthält. Übrigens konnten Neumann und Schneider keine Abgabe von Opsoninen seitens der Leukocyten feststellen.

Ganz besondere Aufmerksamkeit hat Wright später der Spontanphagocytose der Tuberkelbazillen zugewendet, da sich dieselbe so störend bemerkbar machte, daß dadurch die Möglichkeit einer exakten Bestimmung des Opsoningehaltes des Serums in Frage gestellt wurde. Wright & Reid fanden einen starken Einfluß der Salzkonzentration auf die Spontanphagocytose; dieselbe war in einer 0,6 proz. Kochsalzlösung am stärksten und sank bei steigendem Salzgehalt, so daß in einer Kochsalzlösung von 1,2 % und darüber fast gar keine Spontanphagocytose bemerkbar war. Da die Opsoninwirkung des normalen sowie des spezifischen Serums noch bei stärkerer Salzkonzentration eintrat, so hat Wright zu den Versuchen mit Tuberkelbazillen die Benutzung einer 2 proz., später, da ein so hoher Salzgehalt die Tätigkeit der Phagocyten hemmte, eine 1,5 proz. Kochsalzlösung empfohlen. Weiteres vgl. S. 377.

Von großer Bedeutung ist ein in den Arbeiten von Wright & Douglas nicht berücksichtigter Umstand, nämlich die Virulenz der zum Phagocytoseversuch benutzten Bakterien. Die entscheidende Bedeutung dieses Punktes ist zuerst von Denys und Marchand bei ihren Versuchen mit Streptokokken erkannt worden, über diese und weitere Beobachtungen ist oben im Abschnitte »Tropine« berichtet worden. Danach hat sich, ohne daß eine absolute Parallelität in dieser Hinsicht herrscht, gezeigt, daß sehr vielfach avirulente Bakterien bereits in den Kontrollröhrchen mit Kochsalzlösung und gewaschenen Leukocyten lebhaft von den Phagocyten aufgenommen werden, während bei virulenten Stämmen die Phagocytose völlig ausbleibt oder doch sehr gering ist. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, sich bei allen Phagocytoseversuchen zunächst von dem Verhalten der betreffenden Bakterien in Kontrollpräparaten mit Kochsalzlösung zu überzeugen; in der Regel wird es sich empfehlen, einen Bakterienstamm ausfindig zu machen, der eine möglichst geringe Spontanphagocytose zeigt.

Nun hat sich aber weiterhin herausgestellt, daß sich auch der opsonischen Wirkung des frischen Serums gegenüber in vielen Fällen virulente Stämme ganz anders verhalten als avirulente. Insbesondere fanden Hectoen, Rosenow, Rüdiger, Löhlein u. a., daß avirulente Strepto-

kokken und Pneumokokken, nach Zusatz von Normalserum (von Menschen, Meerschweinchen, Kaninchen) sehr stark gefressen wurden, während virulente Stämme der Opsoninwirkung nicht unterlagen; ähnliche Differenzen fand HECTOEN bei Milzbrandstämmen.

Von allgemeinem Interesse sind die Untersuchungen von ROSENOW über das Verhältnis zwischen Opsonisierbarkeit und Virulenz bei Pneumokokken. ROSENOW fand bei einer großen Zahl frisch aus dem Blut isolierter Pneumokokken, daß diese Kulturen im Gegensatz zu avirulenten Pneumokokken sämtlich dem Opsonin gegenüber vollkommen resistent waren, sie wurden selbst nach 48stündigem Digerieren mit Serum nicht phagocytiert; dabei absorbierten sie auch kein Opsonin aus dem Serum. Durch Tierpassagen bzw. durch längeres Fortzüchten in künstlicher Kultur konnte diese Eigenschaft, etwa entsprechend den dabei erzielten Virulenzschwankungen, willkürlich geändert werden. Extrakte aus virulenten Pneumokokken enthalten nun nach ROSENOW einen Stoff (»Virulin«), der die Phagocytose von avirulenten Pneumokokken (nicht aber von Strepto- oder Staphylokokken) hemmt: die avirulenten Kokken absorbieren denselben, werden dadurch gegen das Opsonin resistent und gleichzeitig (in beschränktem Maße) virulent. Nach beendeter Extraktion absorbieren die virulenten Kokken Opsonin.

Die Beobachtung von MARCHAND, daß auch nach Erhitzen auf 65° das Verhalten der virulenten und avirulenten Bakterien gegenüber den Leukocyten unverändert bleibt, wurde von HECTOEN u. a. bestätigt. Im allgemeinen können die zu Phagocytoseversuchen benutzten Bakterien vorher abgetötet, ja sogar oft ohne Schaden auf 100° und darüber erhitzt werden (DENYS, MARCHAND, WRIGHT & DOUGLAS, BÄCHER u. a.). Nun hatten WRIGHT und DOUGLAS aber auch gefunden, daß die Opsoninwirkung erhalten blieb, wenn die mit Opsonin beladenen Bakterien nachträglich $^1/_4$ Stunde auf 60° erhitzt wurden. Entsprechende Versuche anderer Autoren haben kein gleichmäßiges Resultat ergeben. Während BULLOCH & ATKIN sowie NEISSER & GUERRINI dasselbe Ergebnis, wie WRIGHT & DOUGLAS hatten, fanden HECTOEN & RÜDIGER, daß ein mit Opsonin beladener Streptococcus nach dem Erhitzen auf 60° nicht mehr gefressen wurde, und zwar auch dann nicht, wenn von neuem frisches Serum zugesetzt wurde; sie schließen hieraus auf eine Bildung von »Opsonoid«, bei dem die bindende Gruppe noch erhalten, die funktionelle dagegen zerstört sei, und das daher eine »Verstopfung« der Receptoren bewirke. Auch BÄCHER sah bei Versuchen mit Staphylokokken, daß bei nachträglichen Erhitzen ($^1/_2$ Stunde auf 61°) ein Teil der Opsoninwirkung zerstört wird, und daß dieser Verlust durch Zusatz von neuem Serum nicht wieder ersetzt wird. Dagegen fand er, hierin in Übereinstimmung mit einem früheren Versuche von BULLOCH & ATKIN, daß Kokken, die mit inaktiviertem Serum vorbehandelt worden sind, einer nachträglichen Sensibilisierung ebenso zugänglich sind, wie unbehandelte Kokken (in diesem Falle tritt also keine »Verstopfung« ein). Übrigens glaubt LÖHLEIN, daß die Herabsetzung der Phagocytose bei erhitzten, sensibilisierten Bakterien eine scheinbare sein könne, da die Färbbarkeit solcher Bakterien oft so stark herabgesetzt sein könne, daß sie der Zählung entgehen. Vielleicht hängt aber der verschiedene Ausfall der Versuche von der Versuchstechnik ab; es muß wohl unentschieden bleiben, ob das einmal auf den Bakterien fixierte Opsonin nunmehr thermoresistent ist (vgl. hierzu die kürzlich von FRIEDBERGER & PINCZOWER mitgeteilten Beob-

achtungen über die starke Thermoresistenz des Agglutinins nach erfolgter Bindung an die Bakterienzelle), oder ob vielleicht der die Phagocytose bedingende Lösungsprozeß vor der Inaktivierung bereits genügend vorgeschritten war.

Fast alle Autoren stellen die Phagocytoseversuche bei Körpertemperatur an; Bächer hat jedoch durchweg bei Zimmertemperatur gearbeitet und dabei brauchbare Resultate erhalten. Auch Rüdiger & Davis beobachteten die Phagocytose durch Warmblüter- und Kaltblüterleukocyten bei Zimmertemperatur. Knorr fand eine erhebliche Verlangsamung der Phagocytose bei Zimmertemperatur; Kämmerer sah auch bei 0° bei Staphylokokken annähernd ebenso starke Phagocytose eintreten wie bei 37°, während sie bei Tuberkelbazillen etwa nur halb so stark war. Bine & Liessner fanden für Tuberkelbazillen bei 20 Minuten Beobachtungszeit bei 37° eine doppelt so starke Aufnahme wie bei 18° und eine 5mal so starke wie bei 0°. Tunicliff sah bei 45° in 5 Minuten starke Phagocytose von Diphtheriebazillen eintreten.

Ledingham untersuchte getrennt den Einfluß der Temperatur auf die Bindung des Opsonins an die Bakterien und auf den Ablauf der Phagocytose: es ergab sich, daß bei vorhergehender gleichartiger Sensibilisierung der Bakterien die Phagocytose durch Temperaturschwankungen zwischen 18 bis 40° kaum beeinflußt wird. Hectoen fand, daß Menschen- und Hundeleukocyten noch fähig zur Phagocytose blieben, wenn sie 30 Minuten lang auf 42°, aber nicht mehr, wenn sie auf 45° erhitzt wurden. Rosenow, (zit. nach Hectoen) beobachtete nun, wenn er bei 45° abgetötete Leukocyten mit Pneumokokken und frischem Normalserum zusammenbrachte, daß die Kokken sich rings um die Zellen anlegten; diese Erscheinung blieb aus, wenn das Serum inaktiviert war, oder wenn die Leukocyten anstatt auf 45° auf 50° erhitzt waren. Das gleiche Phänomen sah Hectoen bei Milzbrandbakterien, die mit Hundeserum und erhitzten Leukocyten gemischt wurden; er schließt daraus auf eine gegenseitige Anziehung zwischen opsonisierten Bazillen und Leukocyten.

Konstitution und Wirkungsweise der Opsonine.

Wright und Douglas haben die von ihnen entdeckte Wirkung des frischen Normalserums auf neuartige von den bis dahin bekannten Serumstoffen verschiedene Körper bezogen, und zwar offenbar vor allem deswegen, weil sie einen starken Opsoningehalt gerade gegenüber solchen Bakterien fanden, auf die das betreffende Serum gar nicht bakterizid oder agglutinierend wirkte. Insbesondere hatte Wright in Gemeinschaft mit Windsor das völlige Fehlen der bakteriziden Wirkung des menschlichen Serums auf Staphylokokken, ferner auf Pestbazillen und Micrococcus melitensis nachgewiesen; auch in den Sera mit Staphylokokken vorbehandelter Personen fanden sich keine bakteriziden Stoffe. Ebensowenig ließ sich in derartigen Seris eine Vermehrung der etwa vorher vorhandenen Agglutinine nachweisen. Später hat sich Wright dahin ausgesprochen, daß er die Frage, ob die Opsonine mit anderen Serumstoffen zu identifizieren sind, offen läßt.

Die Möglichkeit einer Identität der Opsonine mit den Agglutininen ist mehrfach gestreift worden (vgl. Sauerbeck), bestimmte Anhaltspunkte dafür sind aber nicht beigebracht worden. Gegen eine solche Identität sprechen u. a. die Versuche von Sleeswigk, der für das

im normalen Froschserum gleichzeitig vorhandene Agglutinin und Opsonin für Milzbrandbazillen verschiedene Inaktivierungstemperatur (70 bzw. 56°) feststellte. Dagegen haben einige Autoren, insbesondere HECTOEN & RÜDIGER, den Opsoninen die gleiche Konstitution, wie sie die Agglutinine nach EHRLICH besitzen, zugeschrieben, nämlich die eines Rezeptors zweiter Ordnung, und demnach an ihnen eine haptophore und eine »opsoniphore« Gruppe unterschieden.

Im Laufe der weiteren Untersuchungen haben sich jedoch mehr und mehr Gründe für die wohl von vornherein wahrscheinliche Annahme ergeben, daß bei der Opsoninwirkung die Komplemente des Serums eine Rolle spielen.

Daß die Opsonine etwa die gleiche Thermolabität besitzen wie die Komplemente, geht schon aus der ersten Arbeit von WRIGHT & DOUGLAS hervor und ist allerseits bestätigt worden. BULLOCH & ATKIN fanden, daß das Staphylokokkenopsonin des Menschenserums bei 60° in 3 Minuten völlig, bei 50—55° in 30 Minuten fast völlig zerstört wird. DEAN sah beim Erhitzen von frischem Kaninchenserum auf 60° den Index für Staphylokokken in der ersten Minute von 20 auf 5, in der zweiten auf 1, in der dritten auf 0,5 sinken; diesen Wert, der wohl den der spontanen Phagocytose in diesem Falle darstellen dürfte, behielt das Serum auch bei $^1/_2$ stündiger Erhitzung.

Sich selbst überlassen, verliert das Serum seine opsonische, ähnlich wie seine komplementäre Wirkung; WRIGHT & DOUGLAS fanden, daß bei einem verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahrten Serum der Opsoningehalt nach 5 Tagen etwa auf die Hälfte gesunken war.

In getrocknetem Zustande läßt sich das Opsonin dagegen monatelang aufbewahren und ohne Schädigung auf 60° und selbst 100° erhitzen (NOGUCHI), ebenso das Komplement (NOGUCHI, FRIEDBERGER).

Eine weitgehende Parallelität zwischen Komplementgehalt und Opsoningehalt fanden LEVADITI & INMANN bei Untersuchung von Ödemflüssigkeiten sowie im Kammerwasser. Das letztere enthält normalerweise keine Komplemente, dagegen treten solche in dem nach Punktion neugebildeten Kammerwasser in größerer oder geringerer Menge auf (SWEET, RÖMER, SCHNEIDER). LEVADITI & INMANN fanden nun, daß sich das Opsonin genau entsprechend verhält, es fehlt im normalen Humor aqueus, tritt aber nach Punktion in Mengen auf, die mit dem Komplementgehalt etwa parallel gehen. Die eingehenden Versuche von SCHNEIDER (mit Typhusbazillen) bestätigten dieses interessante Verhalten vollkommen.

Bei Phosphorvergiftung verschwinden bekanntlich die Komplemente aus dem Serum, die Opsonine gleichfalls (LEVADITI & KÖSSLER).

Durch Absorption mit Hefe lassen sich Opsonin und Komplement zugleich aus einem Serum entfernen (NEUFELD & HÜNE, LEVADITI & INMANN); die letztgenannten Autoren sahen ferner Absorption des Opsonins durch Organbrei, SIMON, LAMAR, BISPHAM und KÄMMERER durch Tierkohle, SHATTOK durch Melanin.

WRIGHT & DOUGLAS fanden, daß durch Digerieren eines Serums mit Typhusbazillen der opsonische Wert desselben für Staphylokokken stark herabgesetzt wird; zahlreiche Angaben haben weiterhin gezeigt, daß in der Regel eine Bakterienart das Serum seiner opsonischen Wirkung für andere Arten völlig oder teilweise beraubt (MUIR & MARTIN,

Levaditi & Inmann, Yorke & Smith, Simon, Lamar und Bispham, Axamit & Tsuda, Klien, Ledingham u. a.).

Nun wissen wir aus den Versuchen von v. Dungern u. a., daß durch Bakterienemulsionen Komplement gebunden wird, bei allen übrigen bekannten Serumstoffen sind wir dagegen gewohnt, eine weitgehendere Spezifität der Bindung zu beobachten (mag dieselbe auch den neueren Befunden von Landsteiner & Reich zufolge keine absolute sein). Den soeben angeführten Beobachtungen stehen die Befunde von Bulloch & Western, Mc Donald, Rosenow gegenüber, deren Absorptionsversuche eine mehr oder weniger ausgesprochene »Spezifität« der Opsonine zu ergeben schienen (vgl. unten S. 358).

Den besten Beweis für die Beteiligung des Komplements an der Opsoninwirkung liefern aber die unabhängig voneinander angestellten Versuche von Muir & Martin, Neufeld & Hüne, Levaditi & Kössler, Dean, aus denen hervorgeht, daß bei der spezifischen Komplementablenkung durch Zusammentreffen von eiweißpräzipitierendem Antiserum mit seinem Antigen auch das Opsonin abgelenkt wird. Am eingehendsten sind die Versuche von Muir & Martin: die Autoren stellten fest, daß eine Bindung des Opsonins nicht nur durch spezifische Präzipitate, sondern auch durch sensibilisierte Blutkörperchen und sensibilisierte Bakterien (B. coli), und zwar gleichzeitig mit der Bindung des hämolytischen und bakteriziden Komplements erfolgt. Ferner hat Sleeswijk bei verschiedenen Kombinationen eine quantitativ parallelgehende Absorption von hämolytischem Komplement und von Milzbrandopsonin nachgewiesen. Hätjens fand eine Absorption von Opsonin bei Zusammentreffen von Tuberkulin und Antituberkulin. Es sei daran erinnert, daß andere Antistoffe, soweit uns bekannt ist, nicht gleichzeitig mit dem Komplement gebunden werden; dies ist für die Antitoxine von Hamburgre & Dehne, für die Amboceptoren von Zebrowski, für die Agglutinine insbesondere von Manteufel nachgewiesen. Daß Agglutinine und spezifische hämolytische Amboceptoren bei der Komplementablenkung durch ein spezifisches Präzipitat oder durch sensibilisierte Cholerabazillen quantitativ erhalten bleiben, kann ich nach eigenen Versuchen bestätigen. Vor allem bleiben jedoch die Tropine bei jeder Art der Komplementablenkung quantitativ erhalten (Neufeld & Hüne, Muir & Martin, Levaditi & Inmann).

Muir & Martin haben aus ihren Versuchen zunächst nur den Schluß gezogen, daß die Opsonine Körper seien, die »zur Gruppe der Komplemente gehören«. Andere Autoren haben von einer Identität zwischen Opsonin und Komplement gesprochen. Es kann aber nach den allgemein akzeptierten Vorstellungen über die Natur der Komplemente wohl kein Zweifel darüber sein, daß es sich bei der Opsoninwirkung nicht um eine ausschließliche Komplementwirkung, sondern nur um eine Mitbeteiligung von Komplement handeln kann, daß also die opsonische Wirkung frischer Sera, wie das wohl von Hüne und mir zuerst klar ausgesprochen und begründet wurde, in jedem Falle auf einem Zusammenwirken von (Normal- oder Immun-) Amboceptoren und Komplement beruht: hierdurch wird offenbar ein Lösungsprozeß eingeleitet, der sekundär die Phagocytose zur Folge hat.

Ist dies richtig, so muß sich die komplexe Konstitution des Opsonins erweisen lassen. Dies ist in der Tat gelungen; Levaditi & Inmann, Dean, Cowie & Chapin, Meyer, Böhme haben für verschiedene Kombinationen nachgewiesen, daß inaktiviertes Serum durch Hinzufügen

einer kleinen, an sich unwirksamen Menge frischen Serums reaktiviert werden kann. Auch Eggers bestätigt die Reaktivierbarkeit des normalen erhitzten Serums, wenngleich eine solche Reaktivierung, wie das ja bei dem quantitativen Verhältnis von Amboceptor und Komplement im Normalserum begreiflich ist, nicht in allen Fällen gelang. Nicht gelungen ist die Reaktivierung auch in Versuchen von Löhlein und Fornet & Porter.

Daß auch bei Immunsera durch ein Zusammenwirken von Amboceptoren und Komplement eine Opsoninwirkung eintreten kann, haben Neufeld & Bickel für Antierythrocytensera in quantitativen Versuchen nachgewiesen, bei denen sowohl der Gehalt an hämolytischen Amboceptoren als auch an Cytotropinen exakt festgestellt wurde. Es zeigte sich, daß sehr kleine, an sich unwirksame (nicht mehr tropinhaltige) Mengen von inaktiviertem Serum bei Zusatz kleiner Komplementmengen lebhafte Phagocytose auslösten; dabei zeigten die mit derartig kleinen, »unterlytischen« Mengen von Amboceptor und Komplement beladenen Blutkörperchen, sich selbst überlassen, keine Hämolyse. Hieraus geht hervor, daß bei der durch Amboceptor und Komplement hervorgerufenen Opsoninwirkung keineswegs zuerst eine Auflösung oder überhaupt eine sichtliche Schädigung der betreffenden Zellen der Phagocytose voranzugehen braucht (vgl. unten). In ähnlicher Weise konnten Levaditi & Inmann eine opsonische Wirkung an Typhussera demonstrieren, wenn dieselben bis zur Unwirksamkeit verdünnt und mit verdünntem, ebenfalls an sich unwirksamem Normalserum versetzt wurden; das gleiche gelang Dean für Ruhr-, Staphylokken- und Typhusimmunsera. Den gleichen Nachweis der komplexen Zusammensetzung konnten Caulfield für menschliche Tuberkulose-, Kämmerer für menschliche Typhussera, desgleichen Böhme für Typhus- und Coliimmunsera liefern. Bär fand, daß das an sich unwirksame Marmoreksche Tuberkuloseserum nach Komplementzusatz deutliche Opsoninwirkung zeigte. Für derartige phagocytosebefördernde Wirkungen von Immunamboceptoren plus Komplement wird die Bezeichnung »Immunopsonine« zu reservieren sein; die Anwendung dieses Ausdruckes für die Bakteriotropine erscheint nicht exakt. Übrigens hatte ich bei derartigen Versuchen den Eindruck, als ob dieselben nur unter gewissen Bedingungen, vielleicht nur bei einem ganz bestimmten Mengenverhältnis von Amboceptor und Komplement ein positives Resultat ergeben; es gelingt anscheinend nicht ohne weiteres, ein verdünntes Immunserum durch Zusatz kleiner Komplementmengen »opsonisch« zu machen.

Schließlich ist die komplexe Konstitution der Opsonine dadurch erwiesen worden, daß es Cowie & Chapin für Staphylokokkenopsonin und Meyer für Paratyphusopsonin gelang, durch den Absorptionsversuch bei 0° nach Ehrlich und Morgenroth das Opsonin des Normalserums in seine beiden Bestandteile, Amboceptor und Komplement, zu trennen. Nur der erstere wurde bei 0° gebunden, während bei dem Komplement gar keine (Meyer) oder nur eine geringe (Cowie & Chapin) Bindung eintrat. Nun ist oben bereits erwähnt worden, daß andere Autoren, Bulloch & Atkin, Hectoen & Rüdiger, Löhlein eine gewisse »Opsonisierung« von Bakterien bei 0° sahen. Dieses Ergebnis würde zu der Hypothese, daß bei der Opsoninwirkung Komplement beteiligt ist, in Widerspruch stehen, wenn nicht kürzlich Händel und ich gezeigt hätten, daß die bis dahin allgemein angenommene Anschauung, wonach bei 0° keine Bindung des Komplements eintreten soll,

irrig ist, daß vielmehr je nach Art und Menge des Amboceptors und des Komplements eine Bindung bei 0° bald eintreten, bald ausbleiben kann.

Hiernach darf es als erwiesen angesehen werden, daß die opsonische Wirkung des frischen Serums nicht auf einem neuartigen, einheitlichen Stoffe, sondern auf Amboceptoren und Komplementen beruht. Hieraus erklärt sich ohne weiteres, daß die vielfach erörterte Frage nach der »Spezifität der Opsonine« so verschiedene Beantwortung gefunden hat. Begreiflicherweise sind die oben angeführten Absorptionsversuche nicht geeignet diese Frage zu lösen, da sie die komplexe Konstitution der Opsonine nicht berücksichtigen; bei Berücksichtigung derselben ist es eigentlich selbstverständlich, daß solche Versuche, je nach den Versuchsbedingungen, verschiedene Resultate ergeben müssen. Im allgemeinen werden wir natürlich die opsonischen Amboceptoren als spezifisch, das opsonische Komplement als nicht spezifisch ansehen dürfen.*)

Mit dieser Auffassung lassen sich die kürzlich von HECTOEN gemachten Beobachtungen in Einklang bringen. HECTOEN untersuchte nicht nur die Bakterien-, sondern vor allem die Hämoopsonine verschiedener Normalsera und fand dieselben auf Grund von Absorptionsversuchen und der Analyse der auf eine Inokulation folgenden »negativen Phase« mindestens zum Teil spezifisch. Untersuchungen an erhitztem Serum wiesen deutlich auf thermostabile Elemente als Träger dieser Spezifität hin.

Das über die komplexe Konstitution des Opsonins Gesagte darf wohl als allgemeingültig für alle eigentlichen Opsonine in dem ursprünglichen Sinne von WRIGHT & DOUGLAS angesehen werden, d. h. für diejenigen phagocytosebefördernden Serumstoffe, deren Wirkung durch Inaktivieren sowie durch die sonstigen Maßnahmen, die das Komplement unwirksam machen, aufgehoben wird. Nun ist aber in einigen Fällen auch eine deutliche phagocytosebefördernde Wirkung des bei 56—60° erhitzten Serums beschrieben worden, so zuerst von DEAN für Staphylokokkenopsonin; doch fehlen bei diesem Autor die Kontrollen mit Kochsalzlösung. Ferner sahen NEUFELD & HÜNE für einen Mäusetyphusstamm und bisweilen für Staphylokokken deutliche Phagocytosebeförderung durch inaktiviertes Serum, und KLIEN sowie CLARK & SIMONDS berichten im Gegensatz zu anderen Untersuchern, daß im Kaninchenserum nach dem Erhitzen ein Rest von opsonischer Wirkung für Typhus übrig bleibt. Auch SIMON sah bei normalen Menschenseris öfters, daß nach dem Inaktivieren ein Teil des Opsonins übrig blieb.

HECTOEN sah ein bei 70° resistentes Milzbrandopsonin im Rattenserum; dagegen ist das von demselben Autor im Hundeserum gefundene Milzbrandopsonin thermolabil. Ferner fand BARRAT, daß große Mengen inaktivierten Normalserums bisweilen Phagocytose von Blutkörperchenhervorrufen; auch HECTOEN, NEUFELD & TÖPFER machten gelegentlich die gleiche Beobachtung. Vermutlich sind solche Serumwirkungen, die anscheinend relativ selten und dabei vielfach recht schwach sind, nicht auf eigentliche Opsonine, sondern auf anderweitige Serumstoffe zurückzuführen, die eine leichte Schädigung der Ba-

*) In einer soeben erschienenen Arbeit (Zeitschr. f. Hyg. B. 61) weist HATA, indem er durch eingehende Versuche die komplexe Konstitution des Opsonins bestätigt, nach, daß die bei der Opsoninwirkung gegen T. B. und Staphylokokken beteiligten Amboceptoren spezifisch sind, das mitwirkende Komplement aber nicht spezifisch.

zillen bewirken. Gegen die soeben besprochene Auffassung der Opsonine dürfen sie in keinem Falle ins Feld geführt werden, ebensowenig wie wir von der Auffassung der Bakteriolysine oder der Hämolysine des Serums als komplexer Körper abgehen werden, wenn sich zeigt, daß z. B. im Rattenserum bakterizide Stoffe für Milzbrandbakterien (Pirenne u. a.) oder im Aal- und Froschserum (Friedberger) blutlösende Stoffe enthalten sind, die nicht komplex gebaut sind.

Übrigens darf man in derartigen Fällen auch nicht ohne weiteres als erwiesen annehmen, daß die Wirkung des Serums immer gegen die Bakterien gerichtet sein muß. Bisweilen ist das sicherlich der Fall; es sei hier nachträglich erwähnt, daß bei der von Hüne und mir beschriebenen phagocytosebefördernden Wirkung des erhitzten Normalserums auf Staphylokokken dieser Beweis durch den Absorptionsversuch geführt worden ist. In anderen Fällen, besonders wo es sich nur um eine schwache Phagocytose handelt, mögen die Leukocyten sich vielleicht bei Serumzusatz aktiver zeigen als in Kochsalzlösung, ebenso ist eine gelegentliche stimulierende Wirkung von Serumstoffen (vgl. die Beobachtungen über »Leukostimulantien« von Hamburger & Hekma, Neisser & Guerrini) nicht auszuschließen (Sellards).

Die Bedeutung der Opsonine für die Immunität und ihre Beziehungen zu den Bakteriolysinen.

Durch den Nachweis, daß die Opsoninwirkung auf einem Zusammenwirken von Amboceptoren und Komplementen beruht, erscheint die Wichtigkeit der Befunde von Wright & Douglas und der davon ausgegangenen Untersuchungen in keiner Weise herabgesetzt; zwar wurde die Möglichkeit, daß mit Amboceptor und Komplement beladene Bakterien sekundär der Phagocytose anheimfallen können, anläßlich des Streites der Phagocyten- und der »humoralen« Theorie der Immunität mehrfach erörtert, die außerordentliche Häufigkeit und Wichtigkeit dieses Vorganges ist damals aber von keiner Seite erkannt worden. Abgesehen davon, daß man damals in der Hauptsache die Wirkung der Immun-, nicht die der Normalsera im Auge hatte, glaubte man, daß es sich bei der Phagocytose von mit Bakteriolysin beladenen Bakterien um solche handeln müßte, die bereits abgetötet oder doch der Abtötung nahe wären; man sprach von einer »Totengräberrolle« der Phagocyten.

Demgegenüber müssen wir uns gegenwärtig halten, daß die Opsonine, wenn wir ihnen auch die gleiche komplexe Konstitution wie den Lysinen zuschreiben müssen, dennoch keineswegs mit den Bakteriolysinen identifiziert werden dürfen, wie das noch neuerdings seitens v. Baumgartens geschieht. Das geht schon aus den oben erwähnten Versuchen von Wright und seinen Mitarbeitern hervor, wonach das für Staphylokokken, Pestbazillen und den Erreger des Maltafiebers stark opsonische Serum auf diese Bakterien nicht im geringsten abtötend, ja nicht einmal entwicklungshemmend wirkt. Ebenso wies Hectoen darauf hin, daß Milzbrandbazillen, Strepto- und Pneumokokken in einem stark opsonisch wirkenden Serum ungehemmt wachsen, und entsprechende Fälle sind vielfach gefunden worden; ich erinnere an die starke opsonische Wirkung des Normalserums bei Paratyphus (Meyer u. a.) bei gänzlichem Fehlen bakterizider Wirkung (Töpfer & Jaffé, Neufeld & Hüne). In den oben besprochenen Versuchen von Neufeld & Bickel zeigten die durch Im-

munamboceptor plus Komplement zur Phagocytose präparierten Blutkörperchen nicht die geringste Neigung zur Hämolyse; man darf also in diesem und in entsprechenden Beobachtungen an Bakterien die Opsoninwirkung nicht mit der Hämolysin- bzw. Bakteriolysinwirkung identifizieren.

Auf Grund dieser und anderer, in dem Abschnitt über Cytotropine erwähnten Tatsachen habe ich die Theorie aufgestellt, daß die unmittelbare Ursache der Phagocytose in allen Fällen in einem partiellen Lösungsvorgange der Bakterienzelle (bzw. des Erythrocyten) zu suchen ist, wobei eine Diffusion von Stoffen stattfindet, die Reiz- oder Schmeckstoffe für die Phagocyten darstellen. Diese Stoffe sind jedoch von keiner vitalen Bedeutung für das Bakterium oder den Erythrocyten; daher findet eine sichtliche Schädigung derselben bei der cytotropen Serumwirkung offenbar niemals, bei der opsonischen mindestens nicht regelmäßig statt. Das Weitere über diese Anschauung, die auch zur Erklärung der »Spontanphagocytose« heranzuziehen ist, wurde oben bei Besprechung der Cytotropine mitgeteilt. (S. 334—336.)

Wenn man sich dieser Anschauung anschließt, so ist es verständlich, daß opsonische und lytische Serumwirkung zwar oft Hand in Hand gehen werden, daß aber eine Opsonisierung ohne Bakteriolyse eintreten kann, andererseits aber auch, daß nicht jede bakteriolytische Wirkung von einer Phagocytose gefolgt zu sein braucht. Wir können uns wohl vorstellen, daß bei der Bakteriolyse neben den erwähnten Reizstoffen für die Phagocyten andere, giftige Leibesbestandteile in Lösung gehen und eine entgegengesetzte Wirkung ausüben. Hiermit würde die Tatsache übereinstimmen, daß bei Sera, die sowohl bakterizid als auch opsonisch wirken, beide Wirkungen nicht immer parallel gehen, und daß sich die Opsoninwirkung des Serums z. B. gegenüber Cholerabazillen im Gegensatz zur bakteriziden anscheinend weit schlechter als gegen Typhusbazillen nachweisen läßt (Löhlein, Gruber & Futaki u. a.). Dean untersuchte die Kombination Kaninchenamboceptor (des Normalserums) — Meerschweinchenkomplement gegenüber Typhusbazillen und fand eine (annähernde) Parallelität zwischen opsonischer und bakterizider Wirkung; Amberg dagegen fand bei kleinen Kindern durchschnittlich höheren Opsoningehalt als bei Erwachsenen, mit demselben ging jedoch die bakterizide Kraft nicht parallel. (Vielleicht kommt hierbei in Betracht, daß anderen Versuchen zufolge das Verhältnis zwischen Amboceptor- und Komplementgehalt im kindlichen Serum ein anderes ist, als bei Erwachsenen.)

Als eine weitere Verschiedenheit zwischen bakterizider und opsonischer Wirkung der Normalsera möchte ich es betrachten, daß die letztere wie sich aus den Versuchen von Wright & Douglas, Hectoen & Rüdiger, Dean, Fornet & Porter ergibt, oft noch in hundertfacher Verdünnung eintritt, während eine bakterizide Wirkung der Sera sich in so starken Verdünnungen nicht mehr zu zeigen pflegt. Die quantitativen Verhältnisse der »opsonischen Amboceptoren« und »opsonischen Komplemente« müßten wohl noch näher untersucht werden, ehe man sich über ihre Beziehungen zur bakteriziden Serumwirkung (in solchen Fällen, wo diese gleichzeitig vorhanden ist) ein Urteil bilden kann.

Ebensowenig wie für die Normalsera, kennen wir für die Immunsera die näheren Bedingungen, unter denen das Zusammenwirken von Amboceptoren und Komplement zur Phagocytose führt. Die Beziehungen der Opsonin- zur Lysinwirkung müßten wohl, auch bei Immunsera, noch

näher studiert werden, wobei voraussichtlich die Heranziehung von Antierythrocytensera neben antibakteriellen von Nutzen sein würde, da hier einmal die lytische Serumwirkung weitaus einfacher und sicherer zu beobachten ist, andererseits auch die bei der Abtötung vieler Bakterien frei werdenden Giftstoffe mit ihrem schädigenden Einfluß auf die Leukocyten fortfallen.

Vorläufig sind wir auch über die Bedeutung der Opsonine für die erworbene Immunität noch sehr ungenügend unterrichtet. Wir wissen wohl, daß eine Phagocytosebeförderung durch Immunamboceptoren und Komplement eintreten kann, aber nicht, ob sie unter praktischen Verhältnissen häufig eintritt. Im Tierversuch wird natürlich in denjenigen Fällen, wo gleichzeitig bakteriotrope Antikörper vorhanden sind, die Wirkung beider Stoffe in der Regel nicht auseinander zu halten sein (daß man auch im Tierversuch die Mitwirkung von Komplement eine Zeitlang ausschalten kann, haben Versuche von Wassermann, Pfeiffer & Moreschi gezeigt). Bei den Reagenzglasversuchen ist bisher in der Regel nicht versucht worden, den Gehalt der Immunsera an beiden Arten von Stoffen gesondert zu bestimmen. Doch liegen für das Ruhrserum und das Meningokokkenimmunserum solche Versuche vor (Händel, Neufeld); in beiden Fällen konnten neben den Tropinen keine Immunopsonine, d. h. durch Komplementzusatz reaktivierbare Stoffe nachgewiesen werden, während Löhlein eine solcher Nachweis in dem von ihm untersuchten Ruhrimmunserum gelang.

Nach den bisherigen Befunden hat es den Anschein, als ob für die Wirkung der spezifischen Sera die cytotropen Antikörper wichtiger sind als die Opsonine. Auch muß man sich stets gegenwärtig halten, daß die letzteren natürlich nur an solchen Stellen des Körpers wirken können, wo freies Komplement vorhanden ist.

Ein Versuch, die etwaige Bedeutung der Opsonine für die passive Immunität festzustellen, ist überhaupt noch nicht gemacht worden; es ist dies auch sehr erklärlich, da Wright und seine Mitarbeiter von der Annahme ausgingen, daß die Opsonine einheitliche, labile Stoffe seien, die bei der Konservierung des Serums alsbald zugrunde gingen; in diesem Falle würden sie natürlich für eine passive Immunisierung überhaupt nicht in Frage kommen.

Für die natürliche Immunität möchte ich es dagegen als erwiesen ansehen, daß hier die Opsonine eine wichtige Rolle, vermutlich die wichtigste von den uns heute bekannten Abwehrstoffen des Organismus spielen. Durch ihre Entdeckung hat Wright eine sehr wesentliche Lücke unserer Kenntnisse ausgefüllt; hatten wir doch gerade gegenüber einer Reihe von ganz harmlosen oder relativ wenig virulenten Bakterienarten bis dahin gar keine Wirkung des Serums feststellen können. Jetzt wissen wir, daß der Organismus gegenüber sehr zahlreichen Bakterien in den Opsoninen ein Mittel hat, um mit Hilfe der Phagocyten sehr schnell große Mengen von eingedrungenen Keimen unschädlich zu machen. Mit Recht heben Wright und seine Schüler hervor, daß die Opsoninwirkung der Normalsera weit umfassender ist und sich auf weit zahlreichere Mikroorganismen erstreckt, als die direkte bakterizide Serumwirkung; aber auch gegenüber solchen Bakterien, die sowohl der bakteriziden wie der opsonischen Serumwirkung zugänglich sind, scheint in vielen Fällen die letztere die wichtigere Rolle bei der Verteidigung des Körpers zu spielen, wie aus den Versuchen von Gruber &

Futaki hervorgeht. Man darf vielleicht auch die Vorstellung vertreten, daß eine Wegschaffung der eingedrungenen Bakterien durch die Phagocyten insofern besonders zweckmäßig erscheint, als damit nach der Ansicht vieler Autoren (Metschnikoff, Besredka, Pettersson, Flexner u. a.) gleichzeitig eine Entgiftung der Bakterienkörper, mindestens aber wohl eine erheblich verlangsamte Resorption der Giftstoffe verbunden ist.

Um jedoch den Opsoninen überhaupt eine Bedeutung für die Immunität zuerkennen zu können, ist es wohl unbedingt notwendig zuvor zwei Fragen zu beantworten:

1. Führt die Phagocytose auch zur Abtötung der Bakterien?
2. Rufen die Opsonine im Tierkörper ebenso wie im Reagenzglase Phagocytose hervor?

Auf diese beiden Fragen ist Wright überhaupt nicht eingegangen. Beobachtungen über die Phagocytose im Tierkörper hat er nicht mitgeteilt, und ebensowenig läßt sich, wie Sauerbeck nachdrücklich hervorgehoben hat, aus seinen Untersuchungen etwas über die Abtötung der Bakterien innerhalb der Phagocyten entnehmen. Übrigens hat Wright selbst in einer seiner letzten Publikationen anerkannt, daß Phagocytose ohne nachfolgende Abtötung der Bakterien für die Immunität belanglos sei. Dagegen geht aus den oben S. 315 f. mitgeteilten Untersuchungen anderer Autoren hervor, daß bei weitaus den meisten Bakterienarten der Aufnahme durch die Phagocyten eine schnelle Abtötung und Resorption der Bakterien folgt.

Gruber & Futaki, die ebenfalls die intracelluläre Abtötung von Bakterien unzweideutig bewiesen haben, haben dabei gleichzeitig den wichtigen Nachweis geliefert, daß die opsonische Wirkung des Serums (speziell die des Meerschweinchenserums für Typhusbazillen) im Tierkörper ebensogut wie im Reagenzglase eintritt; Beobachtungen über die Phagocytose von Cholerabazillen durch die Leukocyten des zirkulierenden Blutes waren übrigens früher schon von Levaditi mitgeteilt worden. Gruber & Futaki injizierten Meerschweinchen intravenös eine bestimmte Zahl von Typhusbazillen; töteten sie die Tiere nach 5 bis 10 Minuten, so wurde im Blut und in den Organen nur ein ganz kleiner Bruchteil der Bazillen wiedergefunden. Daß diese Verminderung auf bakterizider Serumwirkung beruhen sollte, erschien unwahrscheinlich, da auch das wirksamste Serum in vitro längere Zeit braucht, um erhebliche Bazillenmengen abzutöten; die Untersuchung ergab aber auch, daß die ungeheuere Mehrzahl der polynukleären Leukocyten des Blutes mit Bazillen (bis zu 10—20 in einem Leukocyten) gefüllt war, die größtenteils schon in Granula verwandelt waren. Im Reagenzglase sahen die Autoren unter dem Einfluß des frischen, aber nicht (wenigstens bei einem virulenten Typhusstamm) des inaktivierten Meerschweinchenserums in wenigen Minuten starke Phagocytose, die von intrazellulärer Auflösung gefolgt war. Den phagocytosebefördernden Stoff, den sie in gleicher Weise für eine Reihe anderer Bakterien nachwiesen, halten Gruber & Futaki mit größter Wahrscheinlichkeit für identisch mit dem »Alexin«, sie schließen aus dem beschriebenen Tierversuch (ebenso wie später Schneider aus ähnlichen Versuchen) auf die Präexistenz des Alexins im lebenden Blute, und betonen die große Bedeutung dieser »indirekten Alexinwirkung«.

Gruber & Futaki weisen jedoch darauf hin, daß man andererseits die Bedeutung der Phagocytose insofern nicht überschätzen dürfe,

als dieselbe nicht bei allen Bakterienarten zur Abtötung führe. Auch HECTOEN hat ebenso wie LÖHLEIN, NEUFELD & RIMPAU vor unberechtigten Verallgemeinerungen gewarnt. Für die Opsoninlehre dürfte in diesem Punkt besonders das Verhalten der Staphylokokken und der Tuberkelbazillen von der größten Bedeutung sein; es sind dies ja die Bakterien, mit denen WRIGHT und seine Schüler vorwiegend gearbeitet haben. Nun ist gerade für diese beiden Bakterienarten niemals eine intracelluläre Abtötung nachgewiesen worden; vergl. hierüber bez. der Staphylokokken v. BAUMGARTEN bez. der Tuberkelbacillen die Untersuchungen von DEMBINSKI, BRODEN, ACHARD & LÖPER, BARTEL & NEUMANN, MARKL, NEPOROSHNY, LÖWENSTEIN, v. BAUMGARTEN.

Andererseits ist für Tuberkelbazillen ebensowenig wie für Staphylokokken nachgewiesen worden, daß ein phagocytosebeförderndes Serum im Tierkörper eine entsprechende Schutzwirkung ausübt. Man muß sich also z. Z. wohl dahin aussprechen, daß für diese beiden Bakterienarten der Beweis noch fehlt, daß hier die opsonische Serumwirkung bei der Immunität oder bei der Heilung eine Rolle spielt.

Die Verwertung des opsonischen Index in der klinischen Praxis.

WRIGHTS Bestrebungen sind von Anfang an darauf gerichtet gewesen, aus der Untersuchung der opsonischen Kraft des Serums Anhaltspunkte für die Diagnose, die Prognose und die spezifische Therapie der Infektionskrankheiten zu gewinnen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die sich zum weitaus größten Teil auf Tuberkulose und Staphylokokkenkrankheiten beziehen, sollen im folgenden insoweit besprochen werden, als sie von Bedeutung für die Immunitätslehre sind; auf Einzelheiten von mehr praktisch-klinischem Interesse kann dabei nicht eingegangen werden, ebensowenig ist hier der Ort, die Methodik und die Resultate der »Vaccinetherapie« näher darzulegen. Eine allgemeine Übersicht über die Prinzipien und die Erfolge seiner spezifischen Therapie gibt WRIGHT im LANCET vom 17. und 24. August 1907, er spricht sich dort auch über die Schwierigkeit aus, für diese Erfolge statistische Beweise beizubringen und gibt die Gründe an, aus denen er darauf verzichtet, seine therapeutischen Erfolge durch Mitteilung einer großen Reihe nicht ausgewählter Krankheitsfälle zu erweisen.

Von vornherein ist hervorzuheben, daß die »Vaccinebehandlung«, wie WRIGHT im Gegensatz zu dem sonstigen Sprachgebrauch die spezifische Behandlung mit *abgetötetem* Kulturmaterial bezeichnet, in keinem notwendigen Zusammenhange mit der Untersuchung der opsonischen Wirkung des Serums steht; WRIGHT selbst hat ja seine Inokulationen mit »Staphylokokkenvaccine« ausgeführt, bevor er die Opsonine kannte, ebenso sind bei anderen Krankheiten abgetötete Bakterien meist zum Zweck der Prophylaxe, öfters aber auch zu therapeutischem Zweck lange vor WRIGHTS Untersuchungen injiziert worden. Bei Tuberkulose schließlich benutzt WRIGHT das KOCHsche Alt- und Neutuberkulin. Das Neue, das er hier in therapeutischer Hinsicht bringt, besteht in der Kontrolle des Erfolges der Tuberkulininjektionen durch die Indexbestimmung, und hier ist der wichtige Nachweis hervorzuheben, *daß bereits sehr kleine Dosen von Tuberkulin, die gar keine Temperatursteigerung oder sonstige sichtliche Reaktion hervorrufen, eine Veränderung des opsonischen Index bewirken können.*

Zur Beurteilung der spezifischen Schwankungen des opsonischen Index ist natürlich eine genaue Kenntnis seines Verhaltens bei normalen Personen erforderlich. Die Untersuchungen von Wright und seinen Schülern ergaben, daß bei gesunden Personen der Index für Tuberkelbazillen und Staphylokokken stets zwischen 0,8 und 1,2 liegt; auf Grund ausgedehnter Kontrolluntersuchungen haben Bulloch, Fraser, Bine & Lissner u. a. dieses Verhalten bestätigt. (Auf abweichende Befunde anderer Autoren wird noch einzugehen sein.)

Wright & Douglas fanden nun, indem sie die ersten Beobachtungen Leishmans an einem größeren Krankenmaterial fortsetzten, daß bei Patienten, die an einer Staphylokokkeninfektion oder an Tuberkulose litten, der Index für den betreffenden Krankheitserreger subnormal war; sie fanden bei ihren ersten Untersuchungen den Wert fast stets zwischen 0,4—0,8. Wurden die Patienten spezifisch behandelt, so erhob sich der Index in der Regel nach jeder Injektion für einige Zeit über die Norm, um dann wieder abzusinken; dabei ging dieser Steigerung innerhalb der ersten 24 oder 48 Stunden fast stets eine mehr oder weniger ausgesprochene »negative Phase« voran, d. h. der Index sank zunächst etwas. Auch diese Beobachtung hatte für Staphylokokkenkrankheiten bereits Leishman gemacht.

Zufolge weiterer Untersuchungen von Wright, Douglas und Reid ist nun aber das Verhalten des opsonischen Index bei unbehandelten Kranken grundsätzlich verschieden, je nachdem es sich um streng lokalisierte Erkrankungen oder um solche mit Allgemeinerscheinungen handelt, bei ersteren findet sich stets ein subnormaler Index, bei letzteren treten Schwankungen auf, so daß erniedrigter, normaler oder erhöhter Index gefunden werden kann. Zu den streng lokalisierten Tuberkulosen werden Drüsen-, Haut-, Knochen-, Blasen-, Genitaltuberkulose und tuberkulöse Abszesse gezählt, so lange dieselben ohne Zeichen einer Allgemeininfektion verlaufen, von Staphylokokkenaffektionen insbesondere Akne und Sykosis.

Der niedrige Index bei den lokalen Erkrankungen ist nicht als die Folge, sondern als die Ursache der Erkrankung anzusehen (Wright & Douglas), die Bakterien haben sich angesiedelt, weil die normalen Verteidigungskräfte des Körpers defekt waren. Es gilt daher, durch Injektion abgetöteter Bakterien die Neubildung von Opsonin anzuregen, und die Dosis und Folge der Injektionen unter steter Kontrolle durch die Indexbestimmung so zu wählen, daß unter Vermeidung einer stärkeren negativen Schwankung eine möglichst starke und anhaltende Erhöhung des Index erreicht wird.

Genauere Beobachtungen haben nun ergeben, daß sehr oft der negativen Phase eine kurze Steigerung des Index vorangeht (Wright); Wright hält daher das »seit Pasteur herrschende Dogma«, daß die Bildung von Immunstoffen erst im Verlauf mehrerer Tage eintreten soll, für unrichtig; er fand nach Injektion kleiner Dosen von Typhus- und Staphylokokken- »Vaccin« schon am nächsten Tage Antikörperbildung. Ja, nach Tuberkulininjektion trat oft schon nach einer Stunde nicht nur eine Erhöhung des Index, sondern gelegentlich auch (bei einer Augenaffektion) eine klinische Besserung ein; auch bei Staphylokokkenleiden wurde eine so schnelle Beeinflussung beobachtet.

Bei kleinen Dosen kann die positive Phase bald nach der Injektion auftreten und eine Zeit lang anhalten, ohne von einer negativen Absenkung unterbrochen zu sein; in der Regel tritt jedoch nach der so-

eben erwähnten kleinen positiven Sehwankung ein Absinken des Index, die negative Phase ein, der bei richtig gewählter Dosis eine länger anhaltende Steigerung des Index über den ursprünglichen Wert folgt; diese soll der eigentliche Zweck der Injektion sein. Nach mehreren Tagen erfolgt dann ein allmäliches Absinken, wobei wohl meist wieder der frühere Stand erreicht wird; in manchen Fällen bleibt jedoch der Index längere Zeit etwas über der Norm. Die Dosierung soll nun so gewählt werden, daß eine starke und anhaltende negative Phase, die Wright als ungünstig und ev. als gefährlich für den Patienten ansieht, vermieden wird, die Dosis soll also nicht zu groß sein; sie darf aber auch nicht zu klein sein, da sonst die positive Phase zu schwach und zu kurz wird. Hält dieselbe nur wenige Tage an, so daß man 8 bis 10 Tage nach der Injektion den Index nicht mehr erhöht findet, so ist die Dosis zu klein gewesen (Wright). Gelegentlich kommt es, besonders im Beginn einer spezifischen Behandlung vor, daß durch eine zu große Dosis eine wochenlange Herabsetzung des Index hervorgerufen wird; in derartigen Fällen gelingt es meist, durch eine minimale Dosis die negative Phase in eine positive zu verwandeln (Wright). Sonst soll man allerdings, wie übereinstimmend geraten wird, während der negativen Phase nicht injizieren. Die Steigerung des Index ist im allgemeinen eine begrenzte, und eine »Kumulierung« der Antikörper durch oft und schnell nacheinander wiederholte Injektionen gelingt nur schwer, am wenigsten bei Tuberkulose.

Bei der Auffassung des opsonischen Index als eines unmittelbaren Kriteriums für die Heilung ist natürlich die Frage aufgeworfen worden, ob eine dauernde Steigerung desselben zu erzielen ist. In den meisten Fällen ist aus den von Wright u. a. veröffentlichten Kurven eine anhaltende Erhöhung des Index nicht zu entnehmen; manche Autoren, wie z. B. Simon, betonen, daß insbesondere bei Lungentuberkulose eine dauernde Steigerung des Index sich durch spezifische Behandlung kaum erreichen läßt, während sie bei anderen tuberkulösen Affektionen öfters eintreten soll (Bine & Lissner); andere Autoren, wie Turton, beobachteten auch bei Phthisikern dauernde Erhöhung des Index.

Untersucht man außer dem Blutserum auch die Gewebsflüssigkeit des Krankheitsherdes, insbesondere die serösen oder eitrigen Exsudatflüssigkeiten, auf ihren Opsoningehalt, so findet man denselben fast stets herabgesetzt im Vergleich mit dem Blutserum. Dieses Verhalten beobachteten zuerst Wright & Douglas bei tuberkulösen Abszessen und tuberkulöser Peritonitis, wobei sie feststellten, daß die normale, aus einem Hautbläschen entnommene Lymphflüssigkeit derselben Patienten etwa den gleichen Opsoningehalt wie das Blutserum hatte; den Grund für die Herabsetzung des Index in den Gewebsflüssigkeiten des Krankheitsherdes sieht Wright darin, daß die Schutzstoffe durch die wuchernden Bazillen verbraucht werden und sich nicht so schnell wieder ergänzen.

In diesem Verhalten ist nun ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel gegeben (Wright & Reid u. a.); man kann z. B., wenn die Punktionsflüssigkeit bei Peritonitis einen erheblich geringeren Index für Tuberkelbazillen aufweist als das Blutserum desselben Patienten, auf eine tuberkulöse Peritonitis schließen. Wright & Reid berichten über einige solche Fälle von Peritonitis und Abzessen, bei denen sie auf diesem Wege die Diagnose auf Tuberkerkulose- oder Staphylokokkeninfektion bzw. auf Mischinfektion von beiden stellten, z. T. konnte die Richtigkeit

der Diagnose durch die Sektion bestätigt werden. Ähnliche Beobachtungen berichten FRASER und DA COSTA. OPIE konnte sich bei künstlich an Tieren erzeugten Eiterungen von einer derartigen Spezifität der opsonischen Reaktion der Abszeßflüssigkeit nicht überzeugen.

Folgerichtig fordert WRIGHT nun, daß die Antistoffe nicht nur im Blut angehäuft, sondern auch zu dem Krankheitsherde zugeleitet werden sollen; hierzu tragen alle Maßnahmen bei, die die angesammelte, opsoninarme Flüssigkeit wegschaffen und das Herbeiströmen von opsoninreichem Blutserum begünstigen, z. B. die Entleerung von Eiter und von Exsudaten, lokale Wärmeapplikation, BIERsche Stauung, Röntgen- und Finsenbehandlung usw. Andererseits soll nach BULLOCH u. a. die Behandlung z. B. von Lupusfällen mit Finsenlicht erst dann erfolgreich sein, wenn der Index entweder von Anfang an hoch ist oder künstlich gesteigert worden ist usw.

Derselbe Anreiz zur Antikörperproduktion, wie er durch die spezifische Behandlung bewirkt wird, ist nun im Gegensatz zu den streng lokalisierten Erkrankungen bei allen generalisierten Krankheiten sowie bei denjenigen örtlichen Erkrankungen, die zu zeitweisen Allgemeinstörungen führen, dadurch gegeben, daß hier ein dauernder oder vorübergehender Übertritt von Bakterien (oder von Bakteriengiften) in den Kreislauf stattfindet. Dieses Vorkommnis bezeichnet WRIGHT als »Autoinokulation«; Eine solche kann auch durch aktive und passive Bewegungen oder durch sonstige Vermehrung des Blutzuflusses zu dem Krankheitsherde oder Begünstigung der Resorption von Krankheitsprodukten hervorgerufen werden, z. B. bei Gelenkleiden, die auf Tuberkulose, Gonorrhoeoder auf Streptokokkeninvasion beruhen, durch Massage oder Bewegung des Gelenkes oder durch BIERsche Stauung oder heiße Umschläge, bei Drüsentuberkulose durch Exstirpation der Drüsen, bei Osteomyelitis oder Knochentuberkulose durch Auskratzung der Herde, usw. Bei Lungentuberkulose kann sogar schon durch forciertes Atmen, durch die Anstrengung bei der physikalischen Untersuchung, durch Spaziergänge und Treppensteigen eine Autoinokulation ausgelöst werden (MEAKIN & WHEELER, WRIGHT), bei Larynxtuberkulose durch lautes Sprechen. Gesunde Personen zeigen nach starken körperlichen Bewegungen allerdings auch Indexschwankungen, jedoch in geringem Grade (ELLET).

Hiernach ist verständlich, daß bei allen solchen zur Generalisierung neigenden bzw. mit Allgemeinerscheinungen einhergehenden Affektionen anstatt des dauernd erniedrigten Opsoningehaltes des Blutserums ein häufiges Schwanken zwischen abnorm hohen und niedrigen Werten beobachtet wird; es wechseln in durchaus unregelmäßiger Weise positive und negative Phasen miteinander. Um diesen Zustand zu erkennen bedarf es also einer mehrfach wiederholten Untersuchung des Index; eine einmalige Untersuchung würde oft einen normalen Wert ergeben. Man kann die Schwankung des Index durch derartige »künstliche Autoinokulation« auch diagnostisch verwerten, indem man z. B. vor und nach der Bewegung, Massage usw., Indexbestimmungen vornimmt. Auch kann man, wenn später nach derartigen Eingriffen die Indexschwankungen ausbleiben, daraus vermuten, daß der Krankheitsherd ausgeheilt ist (WRIGHT).

Das Vorkommen von Indexschwankungen bei Tuberkulösen, die im Sinne WRIGHTs an generalisierter Tuberkulose leiden, und die große diagnostische Bedeutung dieses Vorkommnisses ist von sehr zahlreichen Untersuchern sowohl für Phthise wie für andere Tuberkuloseformen be-

stätigt worden, so u. a. von Urwick, Bulloch, Meakin & Wheeler, Fraser, Stewart & Ritchie, French, Calvert, Shaw, Ross, Rotch & Floyd, Fornet. Vgl. ferner die späteren ausführlichen klinischen Berichte von Wright in Gemeinschaft mit Douglas, Freemann, Wells und Fleming, sowie die zusammenfassenden Darstellungen von Wright im Lancet vom 17. August 1907 und Practitioner, Mai 1908.

Daß bei diesen Autoinokulationen im Gegensatz zu der Vaccinetherapie in der Regel keine genügende Antikörperbildung eintritt, erklärt sich nach Wright aus der unregelmäßigen und unzweckmäßigen Art, wie dabei das Gift zur Resorption kommt; dabei sind die Autoinokulationen gefährlich, weil lebendes Virus in den Kreislauf gelangen kann. Die Autoinokulationen sind daher möglichst einzuschränken, vor allem durch körperliche Ruhe; Ruhigstellung von Gelenken und erkrankten Extremitäten sowie die Liegekur bei Phthisikern wirken nach Wright in diesem Sinne, die Anwendung dieser therapeutischen Maßnahmen ist daher von dem Ausfall der fortlaufenden Indexuntersuchungen abhängig zu machen.

Nun hat Wright auch bei septikämischen Krankheiten die Vaccinetherapie geübt und dabei z. B. bei Streptokokkensepsis und bei Maltafieber teilweise guten Erfolg gehabt. Hier, wo das Virus schon im Blute kreist, könnte ja eine Vaccinierung, wie das auch von Saathoff betont wird, überflüssig und gefährlich erscheinen; Wright nimmt jedoch an, daß die subkutane Einführung der Bakterienstoffe ganz anders wirkt als die intravenöse, und daß die Bindung des injizierten Toxins ebenso wie die Ausarbeitung der Antikörper dabei im Subkutangewebe erfolge, daher sei die spezifische Behandlung in solchen Fällen ungefährlich und eventuell vorteilhaft.

Ein weiteres zur Diagnose verwertbares Moment ist die Indexschwankung, die bei Tuberkulösen im Gegensatz zu gesunden Personen schon nach äußerst kleinen Dosen von Tuberkulin einzutreten pflegt (Wright & Reid, Fraser, Stewart & Ritchie, Shaw, Lawson & Stuart, Bunch), es handelt sich hier offenbar um eine spezifische Überempfindlichkeit. Die zur Beobachtung der Indexschwankung angewandten Dosen liegen unterhalb derjenigen, die Temperaturreaktion bewirken. Nach größeren Tuberkulindosen kann auch bei Gesunden eine Herabsetzung des Index auftreten, und zwar nicht nur für Tuberkelbazillen, sondern auch für andere Bakterien (Shaw).

Nachdem durch zahlreiche Untersuchungen das Vorkommen thermostabiler phagocytosebefördernder Stoffe in Immunseris festgestellt war, haben Wright & Reid eine diagnostische Verwertung derselben bei Tuberkulose versucht. Während die opsonische Wirkung des Normalserums durch Inaktivieren stets annähernd vollständig zerstört wurde, fanden Wright & Reid, daß bei solchen Tuberkulösen, die entweder unter der Wirkung einer spezifischen Therapie oder von »Autoinokulationen« standen, oft ein beträchtlicher Teil der phagocytosebefördernden Serumstoffe thermostabil war; offenbar handelt es sich hier nicht um Opsonine, sondern um Bakteriotropine. Die Autoren empfehlen daher zur Ergänzung der Diagnose in zweifelhaften Fällen, das Serum 10 Minuten auf 60° zu erhitzen: bleibt dann ein irgend erheblicher Rest der Phagocytose übrig, so kann man die Diagnose auf Tuberkulose stellen. Eine Tabelle der zitierten Arbeit zeigt das Verhalten von 8 normalen und 13 spezifischen Seris (letztere z. T. von behandelten Patienten); während bei den ersteren nach dem Inaktivieren höchstens $^1/_{10}$ des

Opsonins übrig bleibt, zeigt die Mehrzahl der spezifischen Sera noch über die Hälfte des ursprünglichen Wertes.

Die von Wright & Reid angegebene Methode erscheint nach den im vorigen Kapitel mitgeteilten Erfahrungen, wonach im allgemeinen die bakteriotropen Stoffe im Normalserum fehlen, durchaus rationell; doch bedarf es natürlich besonderer Untersuchungen über das Auftreten dieser stabilen Stoffe im Blute von Tuberkulösen. Ferner ist zu bedenken, daß bei den sonstigen Versuchen über Bakteriotropine insofern eine ganz andere Technik benutzt worden ist, als dabei die Sera nicht konzentriert, sondern in Verdünnungen benutzt werden. Die Nachprüfungen von Fraser, Simon, Kämmerer haben die Resultate von Wright & Reid nicht ganz bestätigt; es bedarf wohl noch weiterer Untersuchungen über diesen prinzipiell und praktisch wichtigen Punkt.

Großen Nachdruck legt Wright auf das häufige Vorkommen von Mischinfektionen. Nicht nur bei Lungentuberkulose, sondern auch bei Lupus, bei vielen Schleimhautaffektionen, Abszessen und Exsudaten fand er solche Sekundärinfektionen; dann ist es erforderlich »Vaccins« mit den verschiedenen gefundenen Bakterien herzustellen und dieselben abwechselnd zu injizieren. Mit Rücksicht auf neuere Erfahrungen, die dafür sprechen, daß einzelne Stämme der gleichen Bakterienart zuweilen starke Differenzen im Bau ihres Rezeptorenapparates aufweisen können, empfiehlt Wright zur Bereitung des »Vaccins« wenn möglich den aus dem Krankheitsherd des Pat. isolierten Stamm zu verwenden. Turton empfiehlt diesen Grundsatz auch für die Tuberkulinbehandlung durchzuführen, worauf Wright und die anderen Autoren offenbar wegen der technischen Schwierigkeit und Langwierigkeit verzichten; bei Staphylokokkenaffektionen soll, wie Bine & Lissner berichten, zweckmäßig eine Mischung von Staph. aur., albus und citreus zur Vaccinebereitung benutzt werden.

Durch Wrights Publikationen sind eine große Anzahl von Autoren angeregt worden, die Tuberkulinbehandlung nach den von Wright gegebenen Direktiven, insbesondere unter Benutzung der Indexbestimmung für die Diagnose und für die Wahl der zu injizierenden Dosen wieder aufzunehmen. Hierbei wurden nicht nur Lungentuberkulose und Lupus, sondern auch Drüsen-, Knochen- und Gelenktuberkulose, Urogenitaltuberkulose der spezifischen Behandlung unterworfen. Die Erfahrungen werden im allgemeinen als recht günstig geschildert, und die Befunde über das Verhalten der Index entsprechen denen von Wright. Von den zahlreichen Arbeiten auf diesem Gebiete seien neben denen von Wright hervorgehoben die von Urwick, Turton und Parkin, Bradshaw und Glynn, Lawson und Stewart, Western, White, Turton, Ross, Clarke und Sutherland, Jousset, Rivière, Pottenger, Calwert, French, Bunch, Clarke und Forsyth. Fälle von chirurgischer Tuberkulose behandeln u. a. die Artikel von Stewart und Ritchie, Riddlon, Arinkin und Schneider, Ogilvy und Cossie. Bosanquet & French sowie Bär berichten über Steigerung des Index bei Tuberkulösen nach Injektion von Marmorekschem Tuberkuloseserum; die Autoren fanden dabei, daß das Marmoreksche Serum selbst fast gar nicht opsonisch wirkte, doch konnte Bär die Wirkung desselben in vitro durch Komplementzusatz um das Mehrfache steigern.

Über analoge Erfahrungen mit der Wrightschen Diagnostik und Vaccinationstherapie bei Staphylokokkenkrankheiten berichten im Anschluß an die Arbeiten von Wright und Wright & Douglas

weiterhin WEINSTEIN, FYSHE, WHITFIELD, WESTERN, ARKININ und SCHNEIDER u. a.

Geringer ist die Zahl der entsprechenden Versuche, bei anderen Krankheiten in gleicher Weise die Vaccinetherapie und die Indexbestimmung diagnostisch und prognostisch zu verwerten. Die Beobachtungen genügen wohl noch nicht, um ein Urteil darüber zu ermöglichen, inwieweit hier für die Diagnostik und Therapie neue Erfolge zu erhoffen sind. So berichten COLEMAN und BÖLLKE über »Vaccinetherapie« und Indexbestimmung bei Pneumonie, WESTERN, EYRE über entsprechende erfolgreiche Versuche bei Pneumokokkenempyemen. Bei Streptokokkensepsis haben BARR, BELL und DOUGLAS, POTTER und KRUMWIEDE, SUTCLIFFE und BAYLY, WRIGHT zum Teil ermutigende Erfolge von der Vaccinebehandlung gesehen, desgleichen WEINSTEIN bei lokalen Streptokokkenaffektionen (postoperative Fisteln). Bei Maltafieber haben REID und WRIGHT anscheinend mit Erfolg inokuliert, ferner WRIGHT bei einer durch den Micr. melitensis bedingten Nachkrankheit; BASSET-SMITH hat dann den Einfluß von spezifischen Injektionen auf den Index sowie auf den Krankheitsverlauf genau verfolgt, er fand bei akuten Fällen eher Verschlimmerung, bei chronisch verlaufenden anscheinend Besserung. BRUCE stellt den Nutzen der Therapie bei Maltafieber entschieden in Abrede. Thermostabile Antistoffe gegen Micr. melitentis beobachtete LEISHMAN.

Bei der Gonorrhöe kleiner Mädchen haben HAMILTON & COOKE eingehende Untersuchungen angestellt. Sie fanden den Index anfangs meist abnorm niedrig, bei günstigem Verlaufe stieg er allmählich. Durch Injektion von abgetöteten Gonokokken gelang bisweilen Steigerung des Index und Beschleunigung der Heilung, und zwar war der Erfolg bei chronischen Fällen besser als bei akuten; zur Injektion eigneten sich alte Laboratoriumsstämme besser als frisch isolierte. Auch FRENCH, WRIGHT u. a. versuchten die Vaccinationstherapie bei Gonorrhöe. Über das Verhalten des Index bei gonorrhoischer Arthritis und über anscheinend günstige Erfolge mit wiederholten Einspritzungen von abgetöteten Gonokokken berichten COLE & MEAKINS sowie IRONS.

Über Behandlung von Affektionen der Blase, der Gallenwege, des Endometriums usw., bei denen B. coli, Proteus und andere Erreger, zum großen Teil mehrere Bakterienarten gleichzeitig gefunden wurden, mit den entsprechenden Vaccinen hat WRIGHT günstige Erfahrungen berichtet; auch WESTERN und HARRIS sahen Erfolge. Auf eine Reihe weiterer klinischer Mitteilungen kann hier nicht näher eingegangen werden; es sei vor allem auf die schon genannten zusammenfassenden Arbeiten von WRIGHT sowie auf die Schrift von ALLEN verwiesen.

Es ist hier natürlich nicht der Ort, auf die Erfolge der soeben skizzierten therapeutischen Bestrebungen kritisch einzugehen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß dieselben keineswegs etwas prinzipiell ganz Neues bringen. Das Prinzip der Tuberkulosebehandlung ist ja, ebenso wie die dabei benutzten Präparate, von KOCH übernommen; und nicht nur bei beginnender Lungentuberkulose, sondern auch bei anderen Formen, wie Drüsen-, Gelenk-, Haut- und Urogenitaltuberkulose sind von Anhängern der KOCHschen Therapie durchaus ähnliche Erfahrungen wie seitens der WRIGHTschen Schule berichtet worden. Als zweifelloser Fortschritt ist der von WRIGHT gelieferte Nachweis hervorzuheben, daß schon sehr kleine Dosen von Tuberkulin genügen, um spezifische Veränderungen im Körper hervorzurufen; hiermit stimmen die Ansichten

vieler erfahrener Tuberkulintherapeuten überein, die von der Anwendung recht kleiner Dosen den besten Erfolg sehen. Die Entscheidung über die beste Art der Behandlung wird jedoch schließlich nur auf Grund ausgedehnter, klinischer Erfahrung, nicht nach dem Ergebnis der Opsoninuntersuchungen zu treffen sein.

Auch bei anderen Krankheiten sind therapeutische Injektionen mit abgetöteten Kulturen der Erreger bekanntlich schon lange vor Wright versucht worden; so von Wassermann (ohne Erfolg) bei chronischer Gonorrhöe, von E. Fränkel und Petruschky bei Typhus. Auch hier wird nur die klinische Praxis Anhaltspunkte für den Nutzen dieser Therapie liefern können.

Ferner seien noch folgende Beobachtungen über das Verhalten des Index bei einer Reihe von Krankheiten erwähnt, die zum großen Teil dem Laboratorium Hectoens entstammen (eine zusammenfassende Übersicht derselben findet man bei Hectoen, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 44).

Tunicliff und Banks fanden bei einer größeren Anzahl von Scharlachkranken den Index für Streptokokken im Beginne meist subnormal, gegen die Rekonvaleszenz zu ansteigend, dann folgte wieder allmählicher Abfall. Die Ergebnisse waren etwa die gleichen, ob die benutzten Streptokokken aus Scharlachorganen oder von anderen Affektionen herstammten. Bei Komplikationen mit Streptokokken fanden stärkere Schwankungen statt. Wichtig ist, daß es sich dabei nach Tunicliff um eine spezifische Schwankung handelt: der Index für Staphylokokken und Pneumokokken zeigte nämlich bei Scharlachkranken keine Schwankungen, während wiederum bei Pneumonie und bei Masern der Streptokokkenindex normal blieb. Hiernach sollen Scharlachkranke meist von Anfang an unter dem Einfluß einer Streptokokkeninfektion stehen.

Rüdiger, Tunicliff, Schorer untersuchten die Indexschwankungen bei Erysipel; nach Tunicliff tritt im Verlaufe der Krankheit allmählich eine beträchtliche Steigerung des anfangs subnormalen Index ein, der alsbald ein Abfall zur Norm folgt. Die Indexerhöhung läßt sich auch in stärkerer Serumverdünnung demonstrieren; sie ist spezifisch, insofern sie sich nur auf Streptokokken (verschiedene Stämme), nicht auf andere Kokken erstreckt.

Ziemlich zahlreiche Beobachtungen liegen, abgesehen von den oben erwähnten Versuchen aktiver Immunisierung, über das Verhalten des Index bei Pneumonie vor. Wolf fand hier den Index anfangs herabgesetzt, bei günstigem Verlauf alsdann steigend, bis zu einem Maximum kurz nach der Krisis, bei ungünstigen Fällen dagegen weiterhin sinkend. Entsprechende Befunde haben McDonald und Potter & Krumwiede mitgeteilt.

Diese Untersuchungen an Pneumokokken können wohl (ebenso wie die entsprechenden an Streptokokken) insofern nicht als erschöpfend angesehen werden, als bei ihnen neben den Opsoninen die gerade gegenüber diesen Bakterien so bedeutungsvollen Bakteriotropine nicht berücksichtigt und als die Untersuchungen offenbar in der Regel mit avirulenten Stämmen erfolgt sind. Bekanntlich erweisen die Pneumokokken- (und Streptokokken-) Tropine ihre Wirkung gerade erst gegenüber hochvirulenten Kokken. Nun ist nachgewiesen (Klemperer, Neufeld), daß das Serum von Pneumonierekonvaleszenten in der Regel im Tierversuch eine sehr starke Schutzwirkung gegen hochvirulente Stämme hat, die oft längere Zeit anhält; es ist daher zu vermuten,

daß sich in dem Serum nach der Krisis bei geeigneter Untersuchungsmethode eine sehr viel stärkere spezifische (bakteriotrope) Wirkung im Vergleich mit dem (gar nicht bakteriotropen) Normalserum zeigen würde, als es nach den mitgeteilten Protokollen der Fall ist und daß diese spezifische Serumwirkung nicht so schnell abklingt, wie die Opsoninwirkung, die Wolf und Potter & Krumwiede beobachteten. Wolf erklärt den Mechanismus der Pneumokokkeninfektion des Menschen dahin, daß im normalen Serum genügend Opsonin vorhanden ist, um eine Infektion mit Pneumokokken von geringer oder mittlerer Virulenz zu verhüten; eine Infektion ist dann möglich, wenn diese Schutzstoffe unter dem Einfluß von Erkältungen, chronischen Krankheiten oder Alkoholismus eine Verminderung erfahren. Diese beachtenswerte Hypothese könnte man vielleicht dahin ergänzen, daß im Verlauf der Pneumonie alsdann die gegen hochvirulente Pneumokokken wirksamen Tropine entstehen, welche die Krisis herbeiführen. Zur Erklärung der Gegenwehr des Organismus gegen das Eindringen der Pneumokokken würden wohl auch die interessanten Untersuchungen von Briscoe über die phagocytären Eigenschaften der Alveolarzellen der Lunge heranzuziehen sein.

Über das Verhalten des Index bei epidemischer Meningitis liegen Berichte von Houston & Rankin, Davis, Taylor, Houston u. a. vor. Danach findet (bei Benutzung geeigneter Kulturen) mit Normalserum nur sehr geringe Phagocytose statt, bei Patienten tritt fast regelmäßig, und zwar schon frühzeitig, eine deutliche Steigerung der Phagocytose (anscheinend auf labilen Stoffen beruhend) ein, die auch diagnostisch mindestens besser verwertbar sein soll, als die Agglutinationskraft des Patientenserums (Houston & Rankin). Aktive Immunisierung durch Injektionen von abgetöteten Meningokokken haben Davis sowie Rundle und seine Mitarbeiter bei einigen Kranken versucht. (Über die Bedeutung der Bakteriotropine im Meningitisserum vgl. oben S. 341.)

Bei einer Anzahl von Typhuspatienten haben Neufeld & Hüne den Bakteriotropingehalt des Serums festgestellt. Sie fanden im Anfang der Krankheit ziemlich geringe Werte (1 : 40 bis 1 : 150), in anderen Fällen zeigte das Serum gar keine bakteriotrope Wirkung; ein Rekonvaleszentenserum gab dagegen einen hohen Wert (1 : 1000). Ein Paratyphuspatient zeigte einen mäßigen Wert für Paratyphus-, ein negatives Verhalten gegenüber Typhusbazillen im Phagocytoseversuch; dagegen enthielt dieses Serum bakterizide Amboceptoren für Typhusbazillen. Clark & Simonds, die ebenfalls mit inaktiviertem Serum, im übrigen jedoch nach Wrights Methode arbeiteten, fanden den Index während der Krankheit erhöht, jedoch unregelmäßig schwankend, dabei war meist gleichzeitig der Paratyphusindex erhöht; gegen die Rekonvaleszenz zu sahen sie Abfall zur Norm. Schottmüller & Much haben kürzlich ebenfalls Beobachtungen über die Schwankungen des Index bei Typhus- und Paratyphuspatienten sowie bei Coliinfektionen mitgeteilt und dabei die diagnostische Verwertbarkeit der Befunde hervorgehoben. Ferner hat Kämmerer den opsonischen Index bei etwa 60 Typhus- und Paratyphuspatienten untersucht und meist eine deutliche Erhöhung gefunden; auch er zieht das Verfahren zur Diagnose heran.

Much hat weiterhin die Untersuchung des opsonischen Index als ausgezeichnetes differentialdiagnostisches Mittel empfohlen, da die Opsonine strenger spezifisch seien als die übrigen Antistoffe, besonders die Agglutinine. Diese Ansicht stimmt weder für die Antistoffe gegen Typhus und Paratyphus, auf die Much besonders exemplifiziert, mit

den Ergebnissen früherer Untersuchungen überein, noch darf sie allgemein als richtig angesehen werden; bei Paratyphus- bzw. Typhusbazillen ist ein Übergreifen der phagocytosebefördernden Serumstoffe durch NEUFELD & HÜNE und CLARK & SIMMONDS, für die verschiedenen Arten der Ruhrbazillen durch HÄNDEL bewiesen worden. MUCH fand ferner, daß das Serum von Tuberkulosepatienten seine opsonische Wirkung in gleicher Weise gegenüber Bazillen der menschlichen und der Rindertuberkulose sowie den ARLOINGschen Bazillen ausübt; er sieht hierin einen Beweis für die Artgleichheit dieser Stämme.

Über Diphtherie liegen Untersuchungen von TUNICLIFF vor. Während WRIGHT & DOUGLAS die Diphtherie- (und Xerose-)bazillen zu denjenigen Bakterienarten gerechnet hatten, denen gegenüber die opsonische Serumwirkung fehlt, fand TUNICLIFF bei normalen Menschen einen Index von 0,92—1,1; derselbe erfährt nach Injektion von Heilserum keine Veränderung. In Diphtheriefällen ist der Index anfangs meist subnormal, er steigt im Verlaufe der Krankheit oft auf das Doppelte der Norm. In zwei Fällen wurde auch der prozentuale Index (nach SIMON) gemessen, wobei sich weit deutlichere Ausschläge, als nach WRIGHTS Methode ergaben.

HAMILTON berichtet über das Verhalten des Index bei einigen auf Pseudodiphtheriebazillen beruhenden Fällen von Otitis media und über Versuche, diese Fälle durch spezifische »Vaccine«-Behandlung zu beeinflussen. Versuche über den Opsoningehalt normalen Menschenserums gegenüber Influenzabazillen und fusiformen Bazillen haben TUNICLIFF & DAVIS mitgeteilt; MANWARING berichte über starke Phagocytose von Influenzabazillen im Blute eines Rekonvaleszenten.

Die gegen Wrights Theorie und gegen die Technik der Indexbestimmung erhobenen Einwände.

Gegen die Schlußfolgerungen WRIGHTS bezüglich der klinischen Verwendung des opsonischen Index sind eine Reihe von Bedenken erhoben worden.

Bereits oben wurde dargelegt, daß für diejenigen Krankheiten, bei denen die Opsoninbestimmung am meisten Anwendung gefunden hat, nämlich für die Tuberkulose und die Staphylokokkenkrankheiten, bisher ein sicherer Beweis nicht geliefert ist, daß hier die opsonische Serumwirkung überhaupt in direkter Beziehung zur Immunität bzw. zu Heilungsvorgängen steht, und daß insbesondere der Nachweis fehlt, daß die Phagocytose zur Vernichtung der Bazillen führt. Auch die angestellten Tierversuche geben uns nicht die Berechtigung, die Erhöhung des Index als Ausdruck der Immunität anzusehen. CALMETTE, BRETON und PETIT fanden bei Versuchen an Meerschweinchen, daß der Index des Serums durch eine einzelne oder öfters wiederholte Einspritzung kleiner Mengen von Tuberkulin deutlich erhöht, durch große Dosen herabgesetzt wurde; der Verlauf einer tuberkulösen Infektion solcher Tiere blieb aber gänzlich unbeeinflußt von dem Verhalten des Index. Die Verfasser glauben, daß die bei diesen Meerschweinchen und vielleicht auch die bei tuberkulösen Menschen beobachteten Schwankungen der Phagocytose von den Tuberkulinmengen abhängig sind, die von den Leukocyten fixiert sind oder frei zirkulieren. NEISSER & GUERRINI weisen auf die Möglichkeit einer stimulierenden Wirkung von Tuberkulin bei solchen Versuchen hin.

Ich habe daher kürzlich die Ansicht vertreten, es sei »das Auftreten von Opsoninen bei der spezifischen Behandlung mit Tuberkulin und mit abgetöteten Staphylokokken vorläufig nur in dem Sinne zu verwerten, daß wir daraus, ähnlich wie aus dem Auftreten von Agglutininen, auf das Vorhandensein spezifischer Reaktionsprozesse im Organismus überhaupt schließen, ohne jedoch mit Sicherheit in den Opsoninen die Immunkörper zu sehen, die unmittelbar den Heilungsprozeß hervorrufen, oder gar anzunehmen, daß die Menge derselben ein direkter Ausdruck für den Grad der erzielten Immunität ist.«

Daß eine strenge Parallelität zwischen der Höhe des Index und der erzielten Immunität bestehen sollte, ist von vornherein unwahrscheinlich, da wir auch bei anderen Antikörpern, deren Bedeutung für die Immunität durchsichtiger ist, als die der Opsonine, keine derartige Parallelität finden, und da es einleuchtet, daß die Menge der gerade im Blut frei zirkulierenden Antistoffe nicht der Summe der Abwehrkräfte, über die der Organismus verfügt, zu entsprechen braucht. Wright und seine Anhänger glauben, daß aus der Herabsetzung des Index während der »negativen Phase« eo ipso die größere Empfänglichkeit des betreffenden Organismus während dieser Zeit hervorgeht. Mit Recht heben Pfeiffer & Friedberger hervor, daß hierfür kein Beweis vorliegt; sie fanden in Tierversuchen sogar kurz nach einer Inokulation, wie sie erfahrungsgemäß zu einer negativen Phase führt, deutlich erhöhte Resistenz.

Leishman, Wright u. a. glauben sogar vielfach eine Parallelität der täglichen Indexschwankungen mit dem klinischen Verhalten nachweisen zu können; ja Wright berichtet über Fälle (von tuberkulöser Augenerkrankung und Staphylokokkenhautaffektionen), in denen 1 Stunde nach einer Vaccineinjektion eine Steigerung des Index und dementsprechend eine klinische Besserung eingetreten sein soll!

Wichtiger ist die von der Wrightschen Schule allgemein angenommene Auffassung, daß eine Erhöhung des Index in der Regel mit klinischer Besserung einhergehe, eine Erniedrigung dagegen von schlechter Bedeutung sei. Man hat das folgerichtig auch so ausgedrückt, daß das Ziel der spezifischen Behandlung die Erhöhung des Index sei.

Es ist vor allem von Sauerbeck, ferner von Simon, Jürgens, Saathoff u. a. nachdrücklich hervorgehoben worden, daß sich aus Wrights eigenen Fällen eine durchgehende Parallelität zwischen dem Stande des Index und dem klinischen Erfolge absolut nicht erweisen läßt. Ohne einen solchen Nachweis läßt sich aber die Behauptung, daß die fortgesetzte Kontrolle des Index für eine erfolgreiche spezifische Behandlung notwendig sei, nicht aufrecht erhalten. Jürgens sagt: »Gerade dort, wo nach dem Verhalten der opsonischen Kurve ein Erfolg erwartet werden sollte, bleibt die Besserung manchmal aus, und in anderen Fällen tritt eine günstige Wendung im Krankheitsverlauf ein, obwohl die Vaccinetherapie den opsonischen Index nicht gerade nach Wunsch gestaltete.«

Es läßt sich nicht verkennen, daß im Gegensatz zu dem anfänglichen Enthusiasmus neuerdings die Wrightschen Lehren und ihre Bedeutung für die Praxis seitens einer Reihe von Autoren ziemlich skeptisch beurteilt werden. So hat Trudeau-Newyork (zitiert nach Saathoff) zwei Gruppen von Tuberkulösen einer spezifischen Behandlung unterworfen und dabei für die eine Gruppe den opsonischen Index, für die andere die klinischen Symptome als Richtschnur der Behandlung genommen; er glaubt bei der letzteren Gruppe besseren Erfolg erzielt

zu haben. W. Cheyne steht Wrights Theorien ebenso skeptisch gegenüber, wie den Erfolgen der »Vaccinetherapie«. Reyn & Kjer-Petersen sahen im Kopenhagener Fineninstitut von der Lupusbehandlung nach Wright keinen Erfolg.

Vor allem stellen aber die sorgfältigen Untersuchungen der eben genannten Autoren die diagnostische Bedeutung des Index völlig in Zweifel. Sie bestimmten, jedes Mal unter Benutzung von sechs Kontrollsera, bei 48 Gesunden 673 mal und bei 115 Lupuskranken 408 mal den T.B.-Index und fanden im Gegensatz zu Wright keinen nennenswerten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Alle Zählungen wurden von einer Person ausgeführt, der die Herkunft der Sera unbekannt war; die Autoren halten das zur Vermeidung von Autosuggestionen für notwendig. Noon & Fleming glauben, daß diese abweichenden Ergebnisse auf Mängeln der Technik beruhen. Sie führen an, daß bei 763 Bestimmungen normaler Sera in Wrights Laboratorium, die durchschnittliche Abweichung vom Mittelwert 7 % gegen 19 % bei Reyn & Kjer-Petersen betrug.

Weitere Einwände gegen die Verwendung des Index ergeben sich aus der Erkenntnis der komplexen Natur der Opsonine; dieselben sind von mir kürzlich zusammengefaßt worden. Nimmt man, was jetzt allgemein anerkannt wird, an, daß bei jeder Opsoninwirkung Komplement beteiligt ist, so ist Wrights Indexbestimmung den Methoden zu vergleichen, welche die bakterizide oder hämolytische Kraft eines Serums direkt an dem frischen, komplementhaltigen Serum messen; es kann also jede Erhöhung oder Herabsetzung des Index auf zwei ganz verschiedenen Ursachen beruhen, nämlich entweder auf einer Schwankung der opsonischen Amboceptoren oder des Komplements. Nun wissen wir aus Tierversuchen, daß der Komplementgehalt des Serums, wenigstens was das hämolytische Komplement betrifft, vielfachen Schwankungen unterliegt (Lit. siehe bei Sachs, Lüdke, Moro). Chronische Eiterungen, Vergiftungen, Hungerzustände können zu Abnahme, Injektionen von Pepton, Pilokarpin u. s. w. zu vorübergehender Steigerung des Komplements führen. Nach intravenöser Injektion von Ochsenblut sah Sachs bei Kaninchen eine 48 stündige »negative Phase«, eine Verminderung des Komplements bis auf $^1/_3$, dann eine starke Vermehrung, schließlich Rückkehr zur Norm. Bei Menschen fand Lüdke unter gewöhnlichen Bedingungen den Komplementgehalt des Serums auch bei Tuberkulösen ziemlich konstant, Moro sah (bei Kindern) bei Tuberkulose, Erysipel, Typhus, Pneumonie Komplementvermehrung; bei Pneumonie folgte nach der Krisis ein Abfall. Ungünstig verlaufende Krankheitsfälle ergaben abnorm niedrige Werte, gelegentlich (bei Sepsis) völligen Komplementschwund.

Es läßt sich wohl vermuten, daß Komplementschwankungen öfters in dem Verhalten des Index ihren Ausdruck finden, und daß sich hiermit besonders manche Fälle erklären lassen, wo ohne spezifische Ursache eine Indexschwankung eintritt. Inwieweit auch bei den Veränderungen des Index bei der spezifischen Therapie und bei spontaner Besserung oder Verschlimmerung der Krankheit Komplementschwankungen beteiligt sind, können erst spezielle Untersuchungen lehren. Von anscheinend nichtspezifischen Veränderungen des Index sei folgendes erwähnt. Simon sah bei elenden Tuberkulösen ohne spezifische Behandlung, sobald sich der Ernährungszustand hob, eine oft dauernde Erhöhung des vorher herabgesetzten Index; Amberg fand bei gut genährten Brustkindern durchschnittlich höheren Index als bei künstlicher

Ernährung und schlechterem Allgemeinzustande. WRIGHT, SIMON beobachteten bei Frauen während der Menstruation sehr stark erniedrigten Index (für verschiedene Bakterienarten), KRÖSSLER & NEUMANN bei Schwangeren eine große Labilität des Tuberkuloseindex, ebenso SHAW bei Paralytikern herabgesetzten Tuberkuloseindex. FRASER, SIMON u. a. sahen abnorm niedrigen Index für Tuberkelbazillen und Staphylokokken bei anderweitigen Krankheiten, bei einer ganzen Reihe verschiedenartigen Erkrankungen fand SIMON ferner starke Erhöhung oder Erniedrigung des Index für Staph. citreus. Auch bei Tierexperimenten sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden, so sahen MC FARLAND & L'ENGLE bei Kaninchen nach Injektion von Blutkörperchen oder von Hefe starke Indexerhöhung für Staphylokokken, FORSTER sah im Tierversuch bei eiweißarmer Kost konstant eine Indexerniedrigung auftreten. In allen derartigen Fällen liegt wohl die Möglichkeit vor, daß die konstatierten Indexschwankungen mindestens teilweise auf Komplementschwankungen beruhen könnten. Dasselbe gilt vielleicht auch für die kurzen negativen Schwankungen, die von MEAKIN & WHEELER, WRIGHT u. a. bei Tuberkulösen nach geringen Muskelanstrengungen gefunden wurden, und für die länger dauernde Indexerhöhung, die INMANN umgekehrt, verbunden mit subjektivem Wohlbefinden der Patienten nach erhöhter Muskelarbeit sah; wenigstens ist WRIGHTS Annahme, daß hier spezifische Serumveränderungen durch »Autoinokulationen« vorliegen, noch nicht sicher erwiesen. Übrigens kann nach stärkeren Anstrengungen auch bei Gesunden eine kleine »negative Schwankung« eintreten; ebenso können Gesunde nach Injektion größerer Tuberkulinmengen einen erniedrigten Index (für Kokken) zeigen (SHAW).

Von einer Reihe von Autoren ist nicht nur die praktische Bedeutung der Indexuntersuchungen, sondern auch die Genauigkeit der zahlenmäßigen Bestimmung des Index überhaupt in Zweifel gezogen worden. Da die Ausschläge, auf welche WRIGHT und seine Anhänger ihre Schlußfolgerungen begründen, oft recht gering sind, so würde es in der Tat bedenklich sein, wenn entweder die Zahl der durchschnittlich in einem Präparat gefressenen Bakterien sich nicht genügend exakt feststellen ließe, oder wenn die opsonische Kraft normaler Sera, die ja als Konstante die Indexbestimmung eines fraglichen Serums überhaupt erst ermöglicht, größere Schwankungen zeigen sollte, als WRIGHT angegeben hat. Beides ist behauptet worden. SIMON glaubt, daß bei Tuberkelbazillen durch die stets in den Emulsionen vorhandenen Bazillenhaufen, bei Typhus- und Colibakterien durch die intrazelluläre Degeneration derselben die Zählung sehr ungenau wird. POTTER fand, daß selbst von demselben Beobachter ausgeführte Zählungen je nach den Gesichtsfeldern um 10—30% differieren. MOSS fand die Unterschiede, die sich bei Zählungen der gleichen Präparate (mit Staphylokokken) durch verschiedene Untersucher und bei Zählungen an verschiedenen Stellen eines Objektträgers durch einen Untersucher ergaben, so groß, daß er die Methode nicht für praktisch brauchbar hält. Ähnlich ungünstig sind die Erfahrungen von PARK & BIGGS, BOLDUAN, THOMAS. SAATHOFF, der eine anschauliche Schilderung der als Fehlerquellen in Betracht kommenden technischen Details gibt, fand bisweilen sehr erhebliche Differenzen bei zwei Proben desselben Serums; auch in demselben Präparat ergab die Zählung von je 100 Leukocyten an verschiedenen Stellen des Objektträgers Unterschiede bis zu 33%. Auch WEINSTEIN sah beträchtliche Differenzen, die auf subjektiven Momenten beruhen;

er hält deshalb nur Zählungen für vergleichbar, die von demselben Beobachter gemacht sind. Park & Biggs fanden bei Vergleich von 21 Normalsera mit Staphylokokken und mit Tuberkelbazillen recht beträchtliche Abweichungen von Wrights Zahlen; ferner zeigten dieselben Sera von Tag zu Tage starke Schwankungen. Saathoff fand bei Untersuchung von 55 Normalsera die Indexschwankungen nur 26 mal innerhalb der von Wright angegebenen Grenzen, die übrigen ergaben größere Differenzen. Aber auch den Opsoningehalt desselben Serums fand er schwankend. Zwei Normalsera wurden innerhalb von 3 Wochen 12 mal miteinander verglichen: wurde der Index des einen als 1 angenommen, so schwankt das andere bei Zählung von je 100 Leukocyten zwischen 0,4—1,6, bei Zählung von 200 Leukocyten zwischen 0,6—1,6. Auch Armit, Ball, Browne haben kürzlich die Indexbestimmung wegen der Fehlerquellen für nutzlos erklärt. Reyn & Kjer-Petersen, die, wie auch ein Teil der oben genannten Autoren die Technik in Wrights eigenem Laboratorium studiert haben, konnten nach eingehendsten Untersuchungen seine Angaben über das Verhalten des Tb.-Index nicht bestätigen.

Es ist schwer, die angeführten Befunde, von denen man doch wohl nicht annehmen kann, daß sie sämtlich auf ungenügender Beherrschung der Methode beruhen, mit denen von Wright und seinen Schülern in Einklang zu bringen; doch muß hervorgehoben werden, daß ihnen eine große Zahl von Beobachtungen gegenübersteht, die im Einklange mit Wright die Fehlergrenzen bei der Zählung der Präparate auf höchstens 5—10 % veranschlagen und die Schwankungen des Opsoningehaltes normaler Menschen nach Prüfung an einem großen Material innerhalb der Grenzen von 0,8—1,2 angeben. Abgesehen von den Untersuchungen, die Wright selbst in Gemeinschaft mit Douglas, Reid u. a. veröffentlicht hat, seien hier die Arbeiten Bulloch, Urwick, Fraser, Lawson und Stewart, Bine und Lissner, Manwaring und Ruh, Noon & Fleming, White, Fleming genannt.

Sicher ist jedenfalls, daß die Opsoninbestimmung nach Wright eine äußerst diffizile Methode darstellt, die eine langdauernde Übung voraussetzt und die peinlichste Beobachtung aller technischen Einzelheiten erfordert; schon aus diesem Grunde dürfte sie sich, wenn man von den oben dargelegten Einwänden ganz absehen wollte, in ihrer gegenwärtigen Form kaum allgemein einführen.

Spezielle Technik der Indexbestimmung.

Bezüglich der Technik der Opsoninbestimmung sei hier in Ergänzung des oben gesagten noch folgendes hervorgehoben, wobei insbesondere die neueren Erfahrungen berücksichtigt sind; Wright hat selbst seine Technik, z. T. wohl durch Einwände von gegnerischer Seite veranlaßt, vielfach modifiziert. Die eingehendste neuere Veröffentlichung hierüber ist die von Strubell, dieselbe enthält zahlreiche technische Ratschläge, deren Studium allen Untersuchern empfohlen sei. Ferner sei verwiesen auf die Arbeiten von Weinstein, Rosenthal, Kämmerer, Bine & Lissner, Arinkin & Schneider, Saathoff.

Allgemein wird jetzt durch Aufsaugen in markierten Kapillaren je ein Teil Leukocyten, Bakterienemulsion und Serum gemischt. Neuerdings empfiehlt

WRIGHT nicht nur die beim Zentrifugieren sich oben absetzende Leukocytenschicht, sondern den ganzen, aus roten und weißen Blutkörperchen bestehenden Bodensatz zu benutzen, der durch sanftes Neigen ohne starkes Schütteln in Kochsalzlösung verteilt wird; auch darf nicht zu stark zentrifugiert werden, um nicht die Zellen zu schädigen. Für Tuberkelbazillen darf, um die Spontanphagocytose möglichst auszuschalten, nicht 0,85 proz. Kochsalzlösung benutzt werden; WRIGHT hat zuerst 0,1 proz., dann 2,0 proz., zuletzt 1,5 proz. Lösung empfohlen. Die letztere soll nach STRUBELL auch für die gramnegativen Kokken verwendet werden, für alle übrigen nimmt man 0,85 proz. Von ARINKIN & SCHNEIDER sind Röhrchen aus Jenaer Glas benutzt worden.

Auf die Herstellung einer möglichst gleichmäßigen, von Bakterienhaufen freien Emulsion wird das allergrößte Gewicht gelegt; auch diese Bedingung ist gerade bei Tuberkelbazillen sehr schwer zu erfüllen. Im Gegensatz zu allen anderen Bakterien müssen die Tuberkelbazillen, wie WRIGHT & DOUGLAS von Anfang an hervorgehoben haben, zuvor abgetötet werden (sonst sollen nachträglich Haufen entstehen); später hat WRIGHT vielfach tote, getrocknete Tuberkelbazillen, wie sie aus den Höchster Farbwerken erhältlich sind, benutzt (BINE & LISSNER). (CAMPBELL hat die Tuberkelbazillen vorher 24 Stunden kalt mit Karbolfuchsin gefärbt, ausgewaschen und dann gute Phagocytose eintreten sehen.) Das Verreiben der Tuberkelbazillen muß im Achatmörser mit größter Sorgfalt geschehen, was nach STRUBELL mindestens 2 Stunden erfordert; eine gut gelungene Emulsion kann man sich jedoch in zugeschmolzenen Röhrchen längere Zeit aufheben. Dennoch enthält offenbar jede Emulsion Bazillenhäufchen, die in toto von Leukocyten aufgenommen werden können. In diesen Fällen enthält ein Leukocyt oft 20—30 Bazillen, so daß dadurch die Durchschnittszahl beträchtlich erhöht werden würde. WRIGHT fordert daher neuerdings, daß Leukocyten mit derart reichlichem Bazillengehalt von der Zählung ausgeschlossen werden (vgl. JÜRGENS), da die Aufnahme eines großen Bazillenhaufens nicht einen entsprechend hohen Opsoningehalt des Serums zur Voraussetzung hat; es läßt sich aber wohl nicht verkennen, daß die Durchführung dieser an sich berechtigten Anschauung dem subjektiven Gefühl des Untersuchers einen ziemlich weiten Spielraum läßt.

Die Zählung kann nur dann schnell und exakt vor sich gehen, wenn die Zahl der gefressenen Bazillen nicht zu groß ist; der neuen Vorschrift WRIGHTS zufolge (nach STRUBELL) soll die Dichte der Bazillenaufschwemmung so gewählt werden, daß von Tuberkelbazillen im Durchschnitt eineinhalb bis zwei, von anderen Bakterien nicht über drei von einem Leukocyten aufgenommen sind. (Nach seinen früheren Mitteilungen hat WRIGHT offenbar früher großenteils viel konzentriertere Bakterienemulsionen benutzt, und auch noch neuere Mitteilungen von Autoren, die in WRIGHTS Laboratorium gearbeitet haben, enthalten Zahlen, die mit der obigen Forderung nicht übereinstimmen.)

Die Zeit, während der man die Phagocytose im Brutschrank vor sich gehen läßt, hat WRIGHT neuerdings abgekürzt; sie soll für Tuberkelbazillen und die Mehrzahl der übrigen etwa 15 Minuten (je nach der Stärke der Emulsion), für gramnegative Kokken und Bakterien der Coligruppe, offenbar wegen des schnellen Zerfalls derselben in den Zellen, nur 8—10 Minuten betragen. Vielleicht könnte man in solchen Fällen deutlichere Bilder erhalten, wenn man unter Benutzung der neueren Erfahrungen (LEDINGHAM u. a. s. S. 354) die Phagocytose bei niederer Temperatur ablaufen läßt.

Als sehr wichtig und technisch schwierig wird die Anfertigung tadelloser Ausstrichpräparate bezeichnet; nach STRUBELL bedarf es hierzu einer ganz speziellen, erst durch längere Übung erreichbaren Fertigkeit. Die Hauptmenge der Leukocyten soll sich nämlich, getrennt von den roten Blutkörper-

chen, in einer zur Längsachse des Objektträgers senkrechten Linie dort ansammeln, wo man mit dem Ausstreichen aufhört. Zu diesem Zwecke benutzt man zum Ausstreichen einen abgebrochenen Objektträger, der eine schwach konkave Bruchstelle zeigt; der Ausstrich geschicht auf einem Objektträger, der nach gründlicher Säuberung energisch mit Schmirgelpapier bearbeitet worden ist. Daß man über die von Leishman und Wright & Douglas zuerst gestellte Forderung hinausgehen und mindestens 50 Leukocyten durchzählen soll, wird jetzt wohl allgemein gefordert; die meisten Autoren verlangen Zählung von mindestens 100 Leukocyten.

Zur Kontrolle wird neuerdings nicht mehr die Benutzung eines, sondern mehrerer Normalsera gefordert. Nach Arinkin & Schneider darf man sich dabei nicht, wie früher empfohlen wurde, ein Mischserum herstellen, sondern man muß jedes Normalserum für sich untersuchen; nach Strubell ist nur für Tuberkulose die getrennte Bestimmung von mehreren (mindestens zwei) Normalsera nötig, für andere Bakterien kann man sich durch Mischen von mindestens vier Normalsera ein »Standardserum« herstellen.

Um den opsonischen Index eines Serums (einschl. der Kontrollen) mit allen Kautelen festzustellen, braucht ein geübter Untersucher nach Strubell u. a. 3—4 Stunden; bei gleichzeitiger Untersuchung mehrerer Sera spart man jedoch viel von dieser Zeit, so daß man nach Strubell in 8 Stunden 30 Proben bestimmen kann.

Im übrigen sei auf die nachstehende, von Strubell wörtlich mitgeteilte Originalanweisung Wrights verwiesen.

Technik für die Bestimmung des opsonischen Index.

Folgende Gegenstände sind erforderlich: 1. Pipetten, 2. Gewaschene Blutkörperchen, 3. Bakterien-Emulsion, 4. Das zu untersuchende Serum, 5. Normalserum oder ein gemischtes Serum zur Kontrolle.

1. Pipetten: Diese sollen alle ungefähr dieselben Kaliber haben und sich nur leicht nach dem Ende zu verjüngen. Man verwendet hierzu ein Glasrohr, welches genau zu dem entsprechenden Gummihütchen paßt. Für den Gebrauch werden die Enden der Pipetten gerade abgeschnitten, und diese werden mit einem Paraffinstift $^3/_4$ Zoll vom Ende markiert.

2. Die gewaschenen Blutkörperchen: Die dafür verwendeten Glasrohre sollen von gleichem Kaliber, Gewicht und Länge sein, damit das Gleichgewicht der Zentrifuge nicht gestört wird. Sie sollen vorher ausgespült werden mit Säure (25proz. Schwefelsäure), Wasser und Natriumzitratlösung. Nicht weniger als $^2/_3$ der Röhrchen wird mit 1,5proz. Natriumzitratlösung angefüllt, und das Blut tropft dann so lange hinein, bis das Röhrchen gefüllt ist. Das Röhrchen muß zwei- oder dreimal umgedreht werden (Verschluß mit dem Finger), damit das Blut sich mit der Natriumzitratlösung vermischt; dagegen ist Schütteln unzweckmäßig. Wenn nun ein Röhrchen mit Blutkörperchen gebraucht wird, so wird das korrespondierende Röhrchen mit einem gleichen Volumen von Wasser gefüllt. Die Röhrchen werden nun so lange zentrifugiert, bis die Körperchen sich abgesetzt haben. Die darüber stehende Flüssigkeit wird abpipettiert, wobei man eine besondere Pipette mit einem Kölbchen mit Vorteil anwendet. Die Körperchen werden dann gemischt, nicht geschüttelt, mit genug 0,85proz. Kochsalzlösung, sodaß das Röhrchen gefüllt ist. Dann wird nochmals zentrifugiert, gerade so lange, bis die Körperchen wieder abgesetzt sind; die darüberstehende Flüssigkeit wird abpipettiert, die Körperchen werden gemischt und sind dann fertig für den Gebrauch.

3. Die Bakterien-Emulsion: Mit Ausnahme der Emulsion von Tuberkelbazillen, welche aus abgetöteten, trocknen oder feuchten Kulturen bereitet wird, werden die Bakterien-Emulsionen aus frischen, lebenden Kulturen bereitet. Das Alter für die coliformen Bakterien und die nicht gramierbaren Coccen soll 4 bis 10 Stunden sein. Je jünger, je besser. Nach Gram färbbare Coccen dürfen 24 Stunden alt sein. Als Verdünnungsmittel wird 1,5 proz. Kochsalzlösung für den Tuberkelbacillus, Micrococcus neoformans und die nicht gramierbaren benutzt. Für alle übrigen Organismen wird 0,85 proz. Kochsalzlösung verwendet. Gewöhnlich wird eine Platinöse voll von der Kultur aus einem Agarröhrchen entnommen und in einem kleinen Volumen des Verdünnungsmittels in einem Uhrschälchen verrieben; die Mischung wird emulgiert dadurch, daß man sie abwechselnd in eine weite Pipette mit querabgeschnittenem Ende aufsaugt und wieder herauspreßt, wobei die Pipette im rechten Winkel zum Boden des Uhrschälchens aufgestellt wird. Die Stärke der Emulsion ist verschieden; gewöhnlich haben Bazillenemulsionen die Eigenschaft, bei bloßem Auge konzentrierter auszusehen als Coccenemulsionen, indem die letzteren leicht opaleszieren. Wenn mehr als zwei Blutproben untersucht werden sollen, so ist es ratsam, einen Trial-Trip, d. i. einen Probeausstrich, zu machen und den sonstigen Zustand der Emulsion, insbesondere in Rücksicht auf Klumpenbildung, festzustellen. Gelegentlich findet man auch dabei die Menge oder die sonstigen Eigenschaften der polynukleären Leukocyten in den gewaschenen Blutkörperchen heraus.

Um eine zufriedenstellende Tuberkelbazillenemulsion herzustellen, ist eine kompliziertere Methode erforderlich. Eine kleine Menge getrockneter oder feuchter Bazillen, die als Überbleibsel bei der Fabrikation des alten Tuberkulins Koch käuflich sind, oder gewaschene sterilisierte Bazillen, von einer frischen Kultur herrührend, werden in Achatmörser verrieben, zunächst trocken, später wird von einer 1,5 proz. Kochsalzlösung langsam Tropfen für Tropfen hinzugefügt. Auf diese Weise wird eine Paste und später eine verhältnismäßig dicke Emulsion vorbereitet. Die Güte der schließlichen Emulsion hängt wesentlich von der Weichheit der Paste und der dicken Emulsion in diesem Stadium ab. Die letztere wird in einem Probierröhrchen eingeschmolzen und gut durchgeschüttelt. Dann wird das Röhrchen umgedreht, und die restierenden Klumpen setzen sich in dem ausgezogenen Ende ab. Sie werden dann en masse entfernt, indem man diesen Teil des Röhrchens abschneidet. Für den Gebrauch wird eine Menge der nun erhaltenen Emulsion zentrifugiert, bis die oberen Schichten derselben nur leicht opaleszieren. Diese Schichten werden abpipettiert und gründlich gemischt. Die Emulsion soll dann frei von Bakterienklumpen sein. Ein Trial-Trip wird nun ergeben, ob die Emulsion weiterhin verdünnt werden muß oder nicht.

Streptococcen dürften gelegentlich mit Vorteil in ähnlicher Weise in einem Mörser mit 0,85 proz. NaCl verrieben und dann zentrifugiert werden. Gewöhnlich indessen genügt ein kräftiges Ein- und Auspipettieren in einem Uhrgläschen mit folgendem Zentrifugieren während einiger Minuten, um die Ketten der Streptococcen zu zerreißen und eine befriedigende Emulsion zurückzulassen.

Der „phagocytic count", die phagocytische Zahl, ein Ausdruck der weiter unten erklärt werden wird, soll für Tuberkelbazillen 1,5—2,0 pro Zelle, für die anderen Mokroorganismen nicht mehr als 3 auf die Zelle betragen.

4. Das Serum, welches untersucht werden soll, wird gewöhnlich in einer gekrümmten Glaskapsel aufgenommen; es bereitet keine Schwierigkeiten, vorausgesetzt daß genügend Blut entnommen worden ist, die gewünschte Menge zu erhalten, ohne die Gerinnung zu stören. Aber in einigen Fällen

ist es doch nötig, die Glaskapsel zu zentrifugieren, damit man das Serum leichter heraussaugen kann. Man hat darauf zu achten, daß wirklich auch Gerinnung eingetreten ist und nicht ein bloßes Absetzen der Körperchen; denn wenn man Plasma nimmt anstatt Serum, so tritt in der Blutkörperchenmischung später dann Gerinnung ein. Dieß ist ein Zwischenfall, der besonders bei kaltem Wetter leicht eintritt.

5. Das Kontrollserum. Der opsonische Index für Tuberkulose wird ausgerechnet durch einen Vergleich mit Durchschnittszahlen verschiedener phagocytischer Normalzahlen, die aus dem Vergleich von zwei oder mehr Normalseren gewonnen werden. Die meisten anderen opsonischen Indices werden berechnet durch den Vergleich der phagocytischen Zahl eines Pool-Serums (Standard-Serum), welches durch die Vermischung von vier oder mehr Normalseren gewonnen wird. — — —

Wir haben jetzt die drei Faktoren, welche nötig sind, um den opsonischen Index zu bestimmen, nämlich: gewaschene Körperchen, Bakterienemulsion und Serum. Man saugt nun ein bestimmtes Volumen von jedem dieser Faktoren in der soeben angegebenen Reihenfolge in eine Pipette auf, bläst sie dann auf einem ganz reinen Objektträger aus, mischt sie durch Aufsaugen und Wiederausblasen, saugt sodann die Mischung endgültig in die Pipette auf, schmilzt das Ende in der Stichflamme zu und legt die Pipette in den Opsonizer. Die Zeit wird genau notiert. Coliforme Organismen und nicht grammierende Cocci sollen nicht länger als acht bis zehn Minuten im Opsonizer gebrütet werden; Tuberkelbazillen und andere Organismen brauchen 15 Minuten, eventuell mehr oder weniger, je nach der Stärke der Emulsion.

Der Inhalt der Pipette wird nach der Opsonierung auf einen Objektträger ausgeblasen, der mit Schmirgelleinwand rauh gemacht und mit einem Wischlappen gereinigt ist, und dann wird ein Ausstrichpräparat gemacht vermittels der Kante eines abgebrochenen Objektträgers, welche eine leicht konkave Form haben muß. Die Krümmung dieser Konkavität, die Schärfe des Bruches und die Reinlichkeit des Spreaders, d. h. des Ausstreichers, sind von großer Wichtigkeit insofern, als davon die Kante des Präparates und in zweiter Linie die Schnelligkeit, Leichtigkeit und Genauigkeit der phagocytischen Rechnung abhängen. Wenn das Präparat gut gemacht ist, so hat es eine quere Kante, und entlang dieser Kante wird man alle Leukocyten finden.

Die Präparate werden in gesättigter Sublimatlösung fixiert, ein Vorgang, für den zwei oder Minuten gewöhnlich ausreichen; nur dann, wenn Leishmans oder eine andere Methylalkoholfärbung angewendet wird, ist ein solches vorsichtiges Fixieren überflüssig. Die Präparate mit Tubekelbazillen werden mit Karbolfuchsin oder Anilinfuchsin gefärbt, in 2,5proz. Schwefelsäurelösung entfärbt, dann mit 4proz. Essigsäurelösung behandelt, um die roten Blutkörperchen aufzulösen, und dann mit einer $^1/_2$ proz. Methylenblaulösung gegengefärbt, welche mit $^1/_2$proz. Soda versetzt wird. Die meisten anderen Präparate werden vorteilhaft mit Karbolthionin ($^1/_4$proz. Thionin, 1,0 proz. Karbolsäure) in der Kälte gefärbt.

Es werden nun mindestens 50 polynukleäre Leukocyten untersucht und die in ihnen enthaltenen Mikroben gezählt. Wenn 50 Zellen gezählt sind, so wird die Gesamtzahl der Bakterien mit 2 multipliziert und durch 100 dividiert. Dies gibt den Durchschnitt ihres phagocytischen Inhaltes, den phagocytic Count = die phagocytische Zahl. Normalsera oder Poolsera bedürfen der Zählung von wenigstens 100 Leukocyten, und der phagocytische Index der Poolsera oder der Durchschnitt der phagocytischen Indices einer Reihe Normalsera, dividiert durch den phagocytischen Index des zu

untersuchenden Serums gibt den opsonischen Index dieses Serums. Normalsera dürfen bei einer tuberkulo-opsonischen Bestimmung von einander nicht mehr als 10 Prozent differieren.

Verbesserungsvorschläge für die Indexbestimmung.

Zur Verbesserung und Vereinfachung der WRIGHTschen Indexbestimmung sind eine Anzahl von Vorschlägen gemacht worden. An die Spitze derselben möchte ich diejenigen stellen, die die Konsequenz aus der oben ausführlich erörterten Erkenntnis der komplexen Natur der Opsonine ziehen. In der Tat muß es theoretisch als das Rationellste angesehen werden, die Indexbestimmung nach denselben Prinzipien umzugestalten, wie wir sie für die Messung der Hämolysine und Bakteriolysine anwenden, seitdem wir deren komplexe Beschaffenheit kennen. Bisher liegen jedoch über die Bestimmung des Index nach Komplettierung der opsonischen Amboceptoren durch Zusatz von frischem Normalserum nur ganz vereinzelte Angaben vor. CAULFIELD versetzte inaktiviertes Serum von Tuberkulösen mit zwölffach verdünntem, an sich unwirksamen Kaninchennormalserum als Komplement und fand in einer Reihe von Fällen eine deutliche (wenn auch nicht sehr hochgradige) Verstärkung der Wirkung, die augenscheinlich auf einer wirklichen Komplettierung, nicht etwa auf Summierung beruhte; in den untersuchten Proben von Sera gesunder Personen fehlte eine solche Verstärkung. Auch bei einigen Fällen von Gonorrhöe wandte CAULFIELD die gleiche Untersuchungsmethode mit Erfolg an; doch sind die Resultate nur ganz summarisch mitgeteilt. Ferner hat KÄMMERER eine vorläufige Mitteilung über ähnliche Versuche bei Typhusseris gemacht, wobei er freilich das Serum nicht inaktivierte und mit sehr großen Komplementmengen arbeitete; er mischte Sera von Typhuskranken mit dem gleichen Quantum von Normalserum und erhielt dabei starke Ausschläge des Index. Nach einer zweiten Mitteilung des Autors hat das Verfahren in dieser Form jedoch keinen Vorteil vor der WRIGHT'schen Methode geboten. Diese Untersuchungen dürften alsbald weitere Ergänzungen finden; wahrscheinlich wird es sich dabei als zweckmäßig erweisen, das Komplement zu abgestuften Verdünnungen des inaktivierten Serums zuzusetzen und dabei nach einer Methodik zu suchen, die gegenüber den Kontrollen mit Normalserum so deutliche Ausschläge gibt, daß man auf die langwierige Zählung ganz verzichten kann.

Von anderen Abänderungsvorschlägen der LEISHMAN-WRIGHTschen Methodik sei vor allem der »prozentuale Index« von SIMON erwähnt. SIMON hat, nachdem er die Methode WRIGHTS in manchen Fällen als unzuverlässig erkannt hatte, auf Grund ausgedehnter, z. T. in Gemeinschaft mit LAMAR und BISPHAM, ausgeführter Untersuchungen empfohlen, 1. an Stelle der Zahl der durchschnittlich von einem Phagocyten aufgenommenen Keime die Zahl der Leukocyten festzustellen, die sich überhaupt an der Phagocytose beteiligen, und hierbei 2. nicht nur den Einfluß des konzentrierten Serums, sondern auch den des verdünnten Serums festzustellen; bei Benutzung unverdünnten Serums gab weder der WRIGHTsche noch der »prozentuale« Index in allen Fällen einen sicheren Ausschlag. Die Autoren haben eine Anzahl von Proben nach beiden Methoden vergleichend untersucht und bei Staphylokokken vielfach eine sehr gute Übereinstimmung gefunden. Die SIMONsche Me-

thode ist von mehreren Untersuchern nachgeprüft und als zuverlässig und relativ einfach bezeichnet worden (Knorr, Tunicliff). Zu einer ähnlichen Methodik, nämlich Zählung der an der Phagocytose beteiligten Zellen bei Anwendung verschiedener Serumverdünnungen, ist auf Grund eigener Untersuchungen (mit Exsudatleukocyten) auch Bächer gekommen. Marshall glaubt ebenfalls, bei Immunserum durch die Untersuchung von Serumverdünnungen bessere Resultate zu erhalten, behält aber im übrigen die Methodik Wrights bei.

Dean hat empfohlen, das Serum zu verdünnen und den Punkt festzustellen, wo im Vergleich mit einem Kontrollserum eine deutliche Wirkung aufhört; es ist das etwa dasselbe Vorgehen, wie das von Neufeld & Hüne bei ihren Bakteriotropinuntersuchungen. Es erscheint jedoch fraglich, ob die Methode der Serumverdünnung in der Art, wie es die genannten Autoren vorgeschlagen haben, als rationell für die Opsoninuntersuchungen angesehen werden darf; es ist zu bedenken, daß hier nicht, wie bei den Versuchen mit bakteriotropen Sera (und natürlich auch bei Agglutinin- und Präzipitinversuchen) ein einheitlicher Antikörper verdünnt wird, sondern gleichzeitig Amboceptor und Komplement, so daß wahrscheinlich zwischen diesen beiden Komponenten nicht immer das geeignete quantitative Verhältnis bestehen wird.

Dodds, Dudgeon & Shattok und Veitch haben im Anschluß an die ursprüngliche Methode von Leishman empfohlen, das Waschen und Zentrifugieren der Leukocyten ganz wegzulassen und einfach den »hämophagocytischen Index«, d. h. das Freßvermögen der Leukocyten des Patienten in dem eigenen Serum im Vergleich zu einem Kontrollblut zu untersuchen. Hierzu wird das Blut einfach mit den Bakterien (und etwas Zitrat) gemischt; die Autoren sehen einen Vorteil in der Einfachheit des Verfahrens, sowie darin, daß nicht nur eine Veränderung des Serums, sondern auch eine etwaige der Leukocyten gemessen wird.

Vor kurzem haben Neisser & Guerrini eine eigenartige Methodik bekannt gegeben, um die phagocytosebefördernde Wirkung sowohl von Normal- als von Immunsera zu bestimmen; sie beweisen dabei, daß eine Wertbestimmung der Stoffe des Immunserums nur durch Austitrierung des Serum in abgestuften Verdünnungen möglich ist. Die Autoren zählen die zum Versuch kommende Bakterienaufschwemmung (nach einer von Wright angegebenen Methode) und ebenso die benutzte Leukocytenemulsion; dann lassen sie die Phagocytose vor sich gehen, trennen nach Ablauf derselben (30 Minuten bei 37°) die Leukocyten — und mit ihnen die phagocytierten Bakterien — mittels Filtration durch Glaswolle von der Flüssigkeit und zählen nunmehr die in dem leukocytenfreien Filtrat vorhandenen, also nicht phagocytierten Bakterien. Zieht man diese Zahl von der Zahl der in der ursprünglichen Emulsion vorhandenen Bakterien ab, so erhält man die Summe der gefressenen Bakterien; diese Summe, dividiert durch die Anzahl der verwendeten Leukocyten, gibt die Zahl der durchschnittlich von einem Leukocyten aufgenommenen Keime (die »phagocytäre Zahl« Wrights). In größeren Versuchsreihen über die Wirkung von Normal- und Immunsera auf Staphylokokken erprobten Neisser & Guerrini die Zuverlässigkeit der mit ihrer Methode der »Restzählung« erhaltenen Resultate; sie halten dieselbe für geeignet zum Zweck theoretischer Untersuchungen, nicht dagegen für klinische Zwecke.

Es darf wohl angenommen werden, daß diese Bemühungen um eine Verbesserung der Opsoninbestimmung für theoretische wie für klinische

Zwecke weiterhin fortgesetzt werden. Vielleicht gelingt es, eine praktisch brauchbare Methode zu finden, die zugleich den neugewonnenen theoretischen Kenntnissen Rechnung trägt, indem sie erstens die Untersuchung auf etwa vorhandene Bakteriotropine grundsätzlich von der Untersuchung auf Opsonine trennt und zweitens bei der letzteren Untersuchung die komplexe Konstitution dieser Stoffe berücksichtigt.

Litteratur.

Von Werken allgemeinen Charakters sei auf die eingehende kritische Darstellung der grundlegenden Arbeiten Wrights durch Sauerbeck (Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, Jahrg. XI, I, 1906) und auf Sobernheims kürzer gehaltenen Artikel in dem Handbuch d. allg. Pathologie von Krehl und Marchand (1908), der jedoch auch die neueste Literatur berücksichtigt, verwiesen. In holländischer Sprache erschien eine Monographie von Sleeswigk (Phagocytose en Opsoninen, Amsterdamm 1908); die klinische Verwertung der Opsonine behandelt das Werk »The opsonic Method of treatment« von R. W. Allen, London 1907.

Von kürzeren Darstellungen über die Wrightsche Lehre, die meist die praktisch-klinische Seite und die Technik berücksichtigen, sei auf die unten aufgeführten Arbeiten von Weinstein, Rosental, Löhlein, Kämmerer, Strubell, Bine und Lissner, Arinkin und Schneider, Jürgens, Saathoff, Schütz verwiesen; ferner auf die Referate von Rosenthal in Weichhardts Jahresberichten.

Eine kurze Übersicht über die Bakteriotropintheorie habe ich in der »Medicin. Klinik« 1908, Nr. 19 gegeben.

Achard und Feuillié, C. r. soc. biol. 1898. t. I, p. 17.
Achard und Löper, ebd. 1900, No. 39.
Amberg, J. of the amer. med. Assoc. 1907, No. 4.
Arinkin und Schneider, Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 5.
Armit, Ball, Browne, Aesculap. Soc. 20. III. 08, ref. Deutsche med. Woch. 1908, S. 1038.
Axamit und Tsuda, Wien. klin. Woch. 1907. S. 1045.
Bächer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1907, Bd. 56, S. 33.
Ders., Centralbl. f. Bakt. Or. 1907, Bd. 45, S. 116.
Bail, Centralbl. f. Bakt. Or., Bd. 46, S. 488.
Bail und Rubritius, ebd. 1907, Bd. 43, S. 641.
Banks, Journ. of pathol. and bacteriol. 1907, t. XII, p. 113.
Bär, Münch. med. Woch. 1907, Nr. 34.
Barr, Bell und Douglas, Lancet 23. Februar 1907.
Barrat, Proceed. Roy. Soc. Ser. B. 1905, t. 76, p. 524; t. 77, p. 531.
Ders., IX. Tagung der Deutsch. pathol. Ges. 1905, S. 325.
Ders., Ebenda 1906, S. 880.
Bartel und Neumann, Centralbl. f. Bakt. Or. 1906, Bd. 40, S. 518 und 723.
Basset-Smith, Journ. of hyg. 1907, S. 115.
v. Baumgarten, Jahresb. üb. pathog. Mikroorg. 1905, S. 144 Anm., Biochem. Zeitschrift 1908, Bd. XI, S. 21; Münch. med. Woch. 1908, S. 1473; 12. Tagung d. deutsch. Path. Gesellschaft 1908.
Beattie, Journ. of pathol. and bact. 1903, t. 8, p. 129.
Bergey, Journ. of the amer. med. Assoc. 1906, No. 8; ref. Folia haematol. 1906, p. 748.
Besredka, Annales Pasteur 1904.
Bine und Lissner, Münch. med. Woch. 1907, S. 2513.
Böhme, A., Münch. med. Woch. 1908, No. 28. Unters. über Opsonine.
Böhme, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, S. 97. (Paratyphusserum.)
Bock, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1906, Bd. 24, S. 238.
Böllke, Deutsche med. Woch. 1907, S. 1487.

Bolduan, ref. Bull. Pasteur 1908, No. 3.
Bordet, Annales Pasteur 1895, p. 462; 1896, p. 193; 1897, p. 177.
Borrel, ebd. 1893, p. 593; 1894, p. 65.
Bosanquet und French, Brit. med. Journ. 1907, 13. April.
Bradschaw und Glynn, ref. Münch. med. Woch. 1906, S. 2074.
Briscoe, Journ. of pathol. and bacter. 1907, t. XII, p. 66.
Broden, Arch. de méd. exp. 1899, p. 20.
Bruce, Medical Soc. of London 27. April 1908, ref. Deutsche med. Woch. 1908, S. 1456.
Buchner, Centralbl. f. Bakteriol. 1891, Bd. X, S. 727.
Bulloch, Trans. pathol. Soc. London 1905, t. 66, p. 334.
Ders., Lancet 1905, t. I, p. 160; t. II, p. 1603.
Ders., Practitioner, Nov. 1905.
Bulloch und Atkin, Proc. Roy. Soc. B. 1905, t. 74, p. 379.
Bulloch und Western, ebd. 1906, t. 77, p. 531.
Bunch, Lancet, 19. I. und 23. III. 1907.
Calmette, Breton, Petit, C. r. soc. biolog. 1907, vol. 63, p. 324.
Calvert, Brit. med. Journ., 7. März 1906.
Campbell; ebd., 13. April 1907.
Caulfield, Journ. of infect. diseases 1908, t. V, p. 245.
Centanni, Zeitschr. f. phys. Chemie 1908, S. 140.
Cheyne, Lancet, 20. Januar 1906 und 27. Juni 1908.
Clarke und Forsyth, ref. Münch. med. Woch. 1908, S. 1251.
Clarke und Simmonds, Journ. of inf. dis. 1908, p. 1.
Clarke und Sutherland, Lancet, 20. Juli 1907.
Cler, Centralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 40, S. 241.
Cole und Meakins, J. Hopk. Hosp. Bull. 1907, t. 18, p. 123.
Coleman, Lancet, 24. März 1906.
da Costa, zit. nach Schütz, Wien. klin. Woch. 1908, S. 397.
Cowie und Chapin, Journ. of med. Res. 1907, Bd. 17, p. 57, 95, 213.
Danysz, Annales Pasteur 1900, p. 641.
Davis, Journ. of inf dis. 1907, p. 558.
Dean, Proc. Roy. Soc. 1905, t. 76, p. 506 (Centralbl. f. Bakt., Ref. Bd. 37, S. 348 und 449).
Ders., ebd. 1907, t. 79, p. 399 (ebd. 1908, Bd. 41, S. 113).
Ders., British med. Journ. 1907, t. II, p. 1409.
Dembinsky, Annales Pasteur 1899, p. 426.
Demees, La cellule 1907.
Denys & Leclef, ebd. 1895, vol. XI, p. 177.
Denys & Marchand, Bull. acad. roy. de Belgique 1896 und 1898.
Denys & Mennes, ebd. 1897.
Denys, Vortr. auf dem Intern. med. Congreß, Moskau 1897.
Ders., Centralbl. f. Bakt. Or. 1898, Bd. 24, S. 685. (Kurze Zusammenfassung seiner Resultate.)
Ders., Referat, erstattet auf d. Intern. Hygienekongreß, Brüssel 1903.
Deutsch und Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig 1903.
Dodds, Brit. med. Journ. 1906, S. 23.
Ders., ebd., 12. Oktober 1907.
Dudgeon und Shattok, Roy. Soc. of med. 24. März 1908, ref. Deutsche med. Woch. 1908, S. 1038. Vergl. Shattok.
Eason, Edinb. Med. Journ. 1906, p. 43.
Eggers, Journ. of inf. dis. 1908, t. V, p. 263.
Eisenberg, Centralbl. f. Bakter., Or. 1907, Bd. 45, S. 44.
v. Eisler und Sohma, Wiener klin. Woch. 1908, Nr. 19.
Ellet, British med. Journ. 1905.
Eyre, Lancet, 22. Februar 1908.
Fleming, Practitioner, Mai 1908.
Flexner, Journ. of exper. med. 1907, t. IX, p. 138.
lFexner und Jobling, ebd. 1908, t. X, p. 141.
Fornet, XIV. intern. Hyg.-Congr. 1907, Bd. IV, S. 150. Klin. Bedeutung d. Opsonine.
Fornet und Portfr, Naturf. Ges. 1907. Vortrag: »Über den Bau der Opsonine«.
Forster, ebd., Diskussion zu dem Vortrage Fornets.
Fraser, Glasgow med. Journ., März 1907.
French, Practitioner, Juli 1906.
Ders., Brit. med. Journ., 2. Februar 1907.
Friedberger, Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 41. Haltbarmachung der Komplemente.
Friedberger und Seelig, Centralbl. f. Bakt., Or. 1908, Bd. 46, S. 421.

Friedberger und Pinczower, Centralbl. f. Bakt. Or. 1908, Bd. 45, S. 352.
Friedemann, Therap. Monatshefte, Dezember 1907.
Fyshe, Montreal med. Journ., Oktober 1906.
Gengou, Ann. Pasteur 1901, p. 68.
Goodman, Journ. of inf. dis. 1908, p. 173.
Gruber (und Rucizka), Wien. klin. Woch. 1903, S. 1097; und Vortr. auf d. Brüss. Hyg.-Congreß 1903.
Gruber und Futaki, Münch. med. Woch. 1906, S. 249. Seroaktivität und Phagocytose.
Dies., Centralbl. f. Bakt. 1906, Ref. 38, Beiheft S. 11. Infektion und Resistenz beim Milzbrand.
Dies., Münch. med. Woch. 1907, S. 249. Über die Resistenz gegen Milzbrand.
Hamburger und Dehne, Wien. klin. Woch. 1904.
Hamburger und Hekma, Biochem. Zeitschr. 1907, S. 88, 102; 1908, S. 275.
Hamilton, Journ. of inf. dis. 1907, S. 313.
Hamilton und Cooke, ebd. 1908, t. V, p. 158.
Hamilton und Horton, ebd. 1906, t. III, p. 128.
Händel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt 1908. Bd. 28, S. 358.
Häntjens, Münch. med. Woch. 1907, S. 560.
Harris, Practitioner, Mai 1908.
Harrison, Lancet, 31. März 1906.
Hectoen, Journ. of the amer. med. Assoc., 12. Mai 1906. Phagocytosis and opsonins.
Ders., Journ. of inf. dis. 1906, t. III, p. 434 und 721. (Phagocytose von Blutkörperchen.
Ders., ebd. 1906, t. III, p. 102. (Milzbrandopsonin.)
Ders., ebd. 1908, t. V, p. 249.
Ders., Centralbl. f. Bakt. Or. 1907, Bd. 44, S. 456. The opsonic index in certain acute infections diseases.
Hectoen und Rüdiger, Journ. of inf. dis. 1905, t. II, p. 128.
Heim, Münch. med. Woch. 1904, S. 427.
Heller, Vortrag geh. in der Mikrobiol. Ver. 1908.
Hoke, Centralbl. f. Bakt. Or. 1903, Bd. 34, S. 692.
Houston, Brit. med. Journ. 1907, t. II, p. 1414.
Houston und Rankin, Lancet 1907, t. I, p. 1213.
Huber, Berl. klin. Woch. 1903, S. 358.
Huggard und Morland, Lancet, 3. Juni 1905.
Ide, La cellule 1905.
Inmann, Med. Soc. London, 13. Januar 1908; Lancet, 1908, I, p. 220.
Irons, Journ. of inf. dis. 1908, t. V, p. 279.
Jochmann, Deutsche med. Woch. 1906, Nr. 20. Über Genickstarreserum.
Jochmann & Müller, Münch. med. Woch. 1906, No. 26, 31 u. 41. Über Leukocytenfermente.
Jousset, Bulletin med., Mai 1907.
Jürgens, Berliner med. Woch. 1908, Nr. 13.
Kämmerer, Münch. med. Woch. 1907, S. 1916. Über Opsonine.
Ders., ebd. 1908, S. 1065 und S. 1498. (Opsonine bei Typhus.)
Keith, Proceed. Roy. Soc. London B, t. 77, p. 537.
Klien, J. Hopk. Hosp. Bull. 1907, p. 245.
Knorr, Journ. of the amer. med. Assoc. 1907, No. 15.
Kolle, Hetsch und Otto, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, S. 368.
Kolle und Wassermann, Deutsche med. Woch. 1906, Nr. 16; Klin. Jahrbuch, B. 15, S. 507.
Korschun, Annales Pasteur, 1908, S. 586.
Kraus und Dörr, Wiener klin. Woch. 1908, Nr. 1.
Krumbein und von Schatiloff, Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 23.
Lambotte und Stiennon, Centralbl. f. Bakt. Or. 1906, Bd. 40, S. 224, 393, 503.
Landsteiner, ebd. Bd. 25, S. 548.
Landsteiner und Reich, Zeitschr. f. Hyg. 1907, Bd. 58, S. 213.
Lawson, Brit. med. Journ., 16. Dezember 1905.
Lawson und Stewart, Lancet, 11. November und 9. Dezember 1905.
Ledingham, Proc. Roy Soc. 27. Febr. 1908.
Leishman, Brit. med. Journ. 1902, t. I, p. 73. Note on a method of quantitatively estimamating the phagocytic power etc.
Ders., Trans. path. Soc. London 1905, t. 56, p. 344. (Stimulintheorie.)
Ders., Journ. of hyg. 1905, p. 380. (Typhusantikörper.)
Levaditi, Ann. Pasteur 1901, p. 904. (Cholera-Phagocytose in vitro.)
Levaditi und Inmann, C. r. de la Soc. biol. 1907, vol. I, p. 683, 725, 817, 869.

Levaditi und Kössler, ebd., p. 685.
Levaditi und Roché, ebd., p. 619.
Levaditi und Rosenbaum, Ann. Pasteur 1908, p. 323.
Löhlein, Annales Pasteur 1905, p. 647; 1906, p. 939. Phagocytose in vitro.
Ders., Centralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 38, Beiheft S. 32. Über Phagocytose von Pest- und Milzbrandbazillen.
Ders., Münch. med. Woch. 1907, S. 1473. Über Wrights »Opsonine«.
Löwenstein, Zeitschr. f. Hyg. 1906, Bd. 55, S. 429.
Macdonald, Aberdeen Univ. Stud. 1906, No. 21.
Ders., Lancet, 21. Januar 1905.
Mc Farland und l'Engle, Journ. amer. med. Assoc. 1907, t. 49, p. 1178.
Mc Kenzie und Martin, Journ. of pathol. and bacter. 1908, XII, Heft 4.
Mallory, Journ. of exp. med. 1898, t. III, p. 611; 1900, t. V, p. 1.
Manteufel, Münch. med. Woch. 1906, S. 1996.
Manwaring, Journ. amer. med. Assoc. 1907, No. 21.
Manwaring und Ruh, Journ. of exp. med. 1907, t. IX, p. 473.
Marchand, Arch. de med. exp. 1898.
Markl, Zeitschr. f. Hyg. 1903, Bd. 42, S. 244. (Pestimmunität.)
Ders., Centralbl. f. Bakt. Or. 1905. Bd. 38. S. 69. (Phagocytose bei Tuberkulose.)
Marshall, Journ. of pathol. and bacter. 1908. p. 378.
Meakin und Wheeler, Brit. med. Journ. 1905, t. II, p. 1396.
Mennes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 413.
Metallnikoff, Biolog. Centralbl., 15. Juni 1907.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Deutsche Ausg., Jena 1902.
Ders., Lubarsch-Ostertags Ergebnisse 1906, Jahrg. XI, Bd. I, S. 645.
Ders., Annales Pasteur 1892, p. 289. Immunité des lapins vaccinés contre le hog-choléra.
Ders., ebd. 1899. Resorption des cellules.
Ders., Lancet 1906, vol. I, p. 1553.
Meyer, Berl. klin. Woch. 1908, S. 951.
Moreschi, ebd. 1906, S. 1243; 1907, S. 1204.
Moritz, Med. Chronicle, Mai 1907.
Moro, Über das Verhalten d. hämolyt. Serumstoffe bei ges. und kranken Kindern. Wiesbaden 1908.
Moss, J. Hopk. Hosp. Bull. 1907, Nr. 195.
Much, Münch. med. Woch. 1908, S. 496.
Muir und Martin, Brit. med. Journ. 1906, t. II, p. 1703.
Ders., Proceed. Roy. Soc. B. 1907. t. 79. p. 187.
Müller, Arch. f. Hyg. 1908, Bd. 64. S. 62.
Neisser und Guerrini, Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. 1908, Heft 4.
Neporoshny, Centralbl. f. Bakter. Ref. 39, S. 264.
Neufeld, Deutsche med. Woch. 1904, Nr. 52 (Entgegnung auf den Prioritätsanspruch von Wright).
Ders., Über die Ursachen der Phagocytose. Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt 1907, Bd. 27, S. 414.
Ders., Beiträge zur Kenntnis der Phagocytose und d. Herkunft d. Komplements. Ebd. 1908, Bd. 28, S. 125.
Ders., Über die Grundlagen der Wrightschen Opsonintheorie. Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 21.
Ders., Über d. Wirkungsweise und die Wertbestimmung des Meningokokkenserums. Med. Klinik 1908. No. 30.
Ders., Über bakteriotrope Immunstoffe. Med. Klinik 1908, Nr. 19. (Kurze Zusammenfassung.)
Ders., Diskuss. in d. mikrobiol. Ver. 1908. (Über Abtötung der Bakterien innerhalb der Leukocyten.)
Neufeld und Bickel, Über Cytolysine u. Cytotropine. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd. 27, S. 310.
Neufeld und Händel, Über Komplementbindung bei 0° und 37°. Ebd. 1908, Bd. 28, S. 198.
Dies., Beitr. z. Beurteil. d. El-Tor-Vibrionen. Ebd. 1907, Bd. 26, S. 526.
Dies., Über die zellösenden Wirkungen usw. Ebd. 1908, Bd. 28, Heft 3. (Phagocytose von Milchkügelchen und Emulsionen.)
Neufeld und Hüne, Untersuchungen über bakterizide Immunität u. Phagocytose. Centralbl. f. Bakt., Ref. Bd. 28, Beiheft; Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt. 1907, Bd. 25.
Neufeld und Rimpau, Über die Antikörper d. Streptokokken- u. Pneumokokken-

immunserums. Deutsche med. Woch. 1904, Nr. 40; Zeitschr. f. Hyg. 1905, Bd. 51, S. 283.
Neufeld und Töpfer, Über hämolytische und hämotrope Sera. Centralbl. f. Bakt. Or. 1905, Bd. 38, S. 456.
Neumann, Centralbl. f. Bakt. Or. 1907, Bd. 44, S. 46.
Noguchi, Journ. of exp. med. 1907, t. IX, p. 455.
Noon & Fleming, Lancet 25. April 1908, p. 1203.
Ogiloy und Cossin, Journ. of the amer. med. Assoc., 11. I. 1908.
Opie, Journ. of exp. med. 1906, t. VIII, p. 410; 1907, t. IX, p. 515.
Opie und Barker, ebd. 1907, t. IX, Nr. 2.
Pappenheim, Berl. klin. Woch. 1908, No. 27.
Park und Biggs, Journ. of med. Res. 1907, B. 18, p. 77.
Park uud Williams, Journ. of exp. med. 1905, t. VII, p. 402.
Petruschky, Deutsche med. Woch. 1902, Nr. 12.
Pettersson, Centralbl. f. Bakter. Or. 1905, Bd. 39, S. 402 und 613; 1906, Bd. 40, S. 537: 1907, Bd. 45, S. 160 und 235.
Pfeiffer, ebd. Ref. 38, Beiheft S. 39; Ref. 40, S. 715.
Pfeiffer und Friedberger, eb. Orig. 1908, Bd. 47, S. 503.
Pfeiffer und Moreschi, Berl. klin. Woch. 1906, S. 33.
Pirenne, Centralbl. f. Bakt. Or. 1904, Bd. 36, No. 2, 3 u. 5.
Pottenger, Journ. of the amer. med. Assoc. 1907.
Potter, ebd. Nr. 22.
Potter und Krumwiede, Journ. of inf. dis. 1907, p. 601.
Preisz, Centralbl. f. Bakt. Or., Bd. 44, S. 209.
Radzievsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37.
Reid, Trans. path. Soc. London, t. 57, p. 463.
Regne, Journ. of inf. dis. 1906, p. 441.
Reyn & Kjer-Petersen, Lancet 28. März u. 4. April 1908, p. 919 u. 1000.
Ridlon, ref. Med. Record 1907, p. 987.
Riviere. Brit. med. Journ., 13. April 1907.
Robb. ebd., 15. Februar 1908.
Römer, Über Pneumokokkenserum; Verhandl. d. ophthalm. Gesellsch., Heidelberg 1907, S. 28.
Rosenow, Journ. of inf. dis. 1906, t. V, p. 683; 1907, t. VI, p. 285.
Rosenthal, Med. Klinik 1907, S. 424.
Ders., Über Phagocytose anorgan. Partikel. Vortr. in d. mikrobiol. Ver. 1908.
Ross, Brit. med. Journ., 24. November 1907.
Rössle, Ziegl. Beitr. 1907, Bd. 41, Heft 2.
Rotch und Floyd, Journ. of the amer. med. Ass. 1907, Nr. 8.
Rowley, Journ. of exp. med. 1908, t. X, p. 78.
Rüdiger, Journ. of the amer. med. Ass., 21. Januar 1905; 1906, t. 46, p. 108.
Rüdiger und Davis, Journ. of inf. dis. 1907, p. 333.
Rundl und vier Mitarbeiter, Lancet 1907, t. II, p. 220.
Ruppel, Deutsche med. Woch. 1906, S. 779.
Saathoff, Münch. med. Woch. 1908, S. 779.
Sachs, Archiv f. Physiol. 1903, S. 494.
Ders., Lubarsch-Ostertags Ergebn., 11. Jahrg. I, S. 600 f.
Sauerbeck, ebd., S. 690.
Savtschenko, Ann. Pasteur 1902, p. 106.
Schneider, Arch. f. Hyg. 1908, Bd. 65, S. 305. Präexistenz d. Alexins.
Ders., Münch. med. Woch. 1908, S. 499.
Schorer, Journ. of the amer. med. Ass. 1907, t. 134, p. 728.
Schottmüller und Much, Münch. med. Woch. 1908, Nr. 9.
Schütz, Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 12.
Sellards, Journ. of inf. dis. 1908, p. 308.
Shaw, Lancet 1907, t. II, p. 1287.
Shattok, ebd., 23. November 1907.
Simon, Journ. of the amer. med. Ass. 1907, t. I, p. 139.
Ders., Journ. of exp. med. 1907, t. IX, p. 487.
Simon und Lamar, J. Hopk. Hosp. Bull. 1906, t. 17, p. 27.
Simon, Lamar und Bispham, Journ. of exp. med. 1906, t. VIII, p. 651.
Simonds, Journ. of inf. dis. 1907, p. 595.
Sleeswigk, Ann. Pasteur 1907, p. 983. (Opsonin in Froschserum.)
Ders., Centralbl. f. Bakt. Or. 1908, Bd. 46, S. 513. (Konstitution der Opsonine.)
Ders., Habitilationsschrift, Amsterdam 1908 (holländisch).
Sobernheim, Centralbl. f. Bakt., Ref. 38, Beiheft S. 114. (Tuberkulosetropine.)

Ders., Handb. d. allg. Path. v. KREHL u. MARCHAND 1908, Bd. I, S. 506–516.
SOHMA, Wiener klin. Woch. 1908, S. 755.
SQUIRE, Brit. med. Journ. 1907, Nr. 2424.
STEWART und RITCHIE, Edinb. med. Journ., Mai 1907; Lancet, 23. März 1907.
STIENNON, C. r. soc. biol., 26. April 1907.
STRUBELL, Münch. med. Woch. 1907, S. 2172.
Ders., Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 19, S. 812. (Enthält spezielle Angaben über die jetzt im WRIGHTschen Laboratorium gebräuchliche Technik.)
SUTCLIFFE und BAYLY, Lancet, 10. August 1907.
SWEET, Bull. Univ. Pennsylv. (zit. nach SACHS).
TARRASSEWITSCH. Ann. Pasteur 1902, p. 127.
TAYLOR, Lancet 1907, t. II, p. 16.
THOMAS, Journ. of the amer. med. Ass. 1907, Nr. 15.
TÖPFER und JAFFE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, S. 393.
TRUDEAU, zit. nach SAATHOFF.
TSUDA, Centralbl. f. Bakt. Or., Bd. 46, 502. 1908.
TUNICLIFF, Journ. of inf. dis. 1907, t. IV, p. 304. (Scarlatina.)
Dies., ebd. 1908, t. V, p. 14. (Diphtherie.)
Dies., ebd. 1908, t. V, p. 268. (Erysipel.)
TUNICLIFF und DAVIS, ebd. 1908, t. IV, p. 66.
TURTON, Practitioner, November 1907.
TURTON und APPLETON, Brit. med. Journ., 13. April 1907.
TURTON und PARKIN, Lancet, 27. Oktober 1906.
URWICK, Brit. med. Journ. 1905, t. II, p. 172.
VEITCH, Journ. of path. and bacter. 1908, t. XII, p. 353.
WADOUX, Sec. de biol. 1907, vol. 63, p. 477.
WASSERMANN, Deutsche med. Woch. 1907, S. 1936.
Ders., Über Meningokokkenserum. Ref. auf dem XIV. intern. Hygienekongreß, Berlin 1907, Bd. II, S. 1102.
Ders., Zeitschr. f. Hyg. 1901, Bd. 37, S. 173. (Komplementverbindung in vivo.)
WEIL und NAKAYAMA, Berl. klin. Woch. 1906, S. 70.
WEIL und TSUDA, ebd. 1907, Nr. 33.
WEINSTEIN, ebd. 1906, S. 1007 und S. 1274.
WESTERN, Lancet, 16. und 23. November 1907.
WHITE, Dublin Journ. of med. Sc., September 1907; Practitioner, Mai 1908.
WHITFIELD, ref. Münch. med. Woch. 1907, S. 1764; Practitioner, Mai 1908.
WOLF, Wisconsin med. Journ. 1908, No. 8.
WRIGHT, Technik d. Zählung v. Bakterien in Emulsionen, Lancet 1901, t. I, p. 1532; t. II, p. 715.
Ders., Notes on the treatment of furunculosis, sycosis and acne by the inocul. of a staphyl. vaccine etc., Lancet 1902, t. I, p. 874.
Ders., A lecture on therap. inocul. of bacterial vaccine, Brit. med. Journ. 1903, t. I, p. 1069.
WRIGHT und WINDSOR, On the bactericidal effect etc., Journ. of hygiene 1902, t. II, p. 385. (Fehlen der bakteriziden Serumwirkung bei Staphyl., Microc. melit., Pest.)
WRIGHT und DOUGLAS, An exper. investigation on the rôle of the blood fluids in connection with phagocytosis, Proceed. Roy. Soc. London 1903, Series B t. 72, p. 357.
Dies., Further observations etc., ebd. 1904, t. 73, p. 128.
Dies., On the action exerted upon the staphyloc. pyog. by human blood fluids, and on the elaboration of protective elements . . . in response to inoculations of a staphyl. vaccine, ebd. 1904, t. 74, p. 147.
Dies., On the action exerted upon the tubercle bacillus by human blood fluids and on the elaboration of protective elements etc., ebd. 1904, t. 74, p. 159; und in Lancet 1904, t. II, p. 1138.
WRIGHT und REID, On spontaneous phagocytosis and on the phag., which is obtained in the heated serum of patients etc., ebd. 1906, t. 77, p. 194.
Dies., On the possibility of determining the presence or absence of tubercular infection by the examination of a patients blood and tissue fluids, ebd. 1906, t. 77, p. 211.
(NB. Die vorstehenden sechs Arbeiten von WRIGHT mit DOUGLAS und REID enthalten das gesamte Material für die Begründung seiner Theorie.)
WRIGHT, A lecture on the inoculation treatment of tuberculosis. Clin. Journ. 1904.
Ders., On the general principles of . . . the treatment of tuberc. infect. Medico-chirurg. Trans. 1905, t. 89; Lancet 1905, t. II, p. 1598.

WRIGHT, On the treatment of acne, furunculosis and sycosis etc. Brit. med. Journ., 7. Mai 1904.
Ders., Lancet, 2. und 9. Dezember 1905. (Speziell Tuberkulosebehandlung.)
Ders., ebd., 17. und 24. August 1907. (Zusammenfassende Vorlesung über seine Lehren, mit spezieller Beziehung auf die Verwertung am Krankenbett.)
Ders., Practitioner, Mai 1908. Über Vaccinebehandlung und Immunisationstherapie.
WRIGHT, DOUGLAS, FREEMANN, WELLS und FLEMING, Lancet, 2. November 1907. (Ausführliche klinische Mitteilungen, mit Krankengeschichten.)
WRIGHT, Med. Record 1902, p. 117. (Eine Beobachtung über Phagocytose von Blutkörperchen.)
WRIGHT, Deutsche med. Woch. 1904, Nr. 52. (Prioritätsanspruch gegen NEUFELD & RIMPAU.)
ZEBROWSKI, Centralbl. f. Bakt. Or. 9107, Bd. 45, S. 49.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

I.

Dysenterie.

Von

Prof. Dr. Otto Lentz

in Berlin.

Einleitung.

Das Interesse, das durch die Arbeiten von SHIGA[322–324], KRUSE[211–214] und FLEXNER[113–118] über die Ätiologie der epidemischen Dysenterie für diese Krankheit geweckt worden war, hat es bewirkt, daß in wenigen Jahren unsere Kenntnisse über die bazilläre Ruhr derart gefördert wurden, daß diese Seuche heute zu den besterforschten Infektionskrankheiten gehört. Mit welchem Eifer von allen Seiten diese Forschungen betrieben worden sind, dafür legt das riesige Anwachsen der Ruhrliteratur in den letzten 5 Jahren beredtes Zeugnis ab.

Es war daher nicht zu verwundern, daß, als einmal die ätiologische Bedeutung der Ruhrbazillen allgemeine Anerkennung gefunden hatte, ein kleiner Prioritätsstreit darüber ausbrach, wer als der eigentliche Entdecker dieser Krankheitserreger zu gelten habe. Zuerst nahm, und wie es schien mit Recht, SHIGA[326] diesen Ruhm für sich in Anspruch und begründete dies damit, daß er als erster den Ruhrbacillus reingezüchtet und beschrieben habe. Nicht ohne Erfolg machte aber KRUSE[216] dagegen geltend, daß SHIGA den Erreger der Ruhr als ein mit Eigenbewegung ausgestattetes geißeltragendes Bacterium beschrieben habe, was durch die meisten Nachuntersucher und schließlich auch von SHIGA selbst als irrtümlich erkannt worden sei, und daß er, KRUSE, selbst als erster eine vollkommen richtige Beschreibung des Ruhrerregers gegeben habe. Wie man dieses Moment für die Entscheidung der Frage nach der Priorität auch bewerten will, viel höher ist das Verdienst KRUSES einzuschätzen, daß er durch seine Veröffentlichung das Interesse weiterer wissenschaftlicher Kreise für die Ätiologie der bazillären Dysenterie wachgerufen und so zu der schnellen Erweiterung unserer Kenntnisse über diese Erreger unmittelbar Veranlassung gegeben hat, ein Verdienst, das auch SHIGA[326] gerechterweise anerkennt. Von dieser Erwägung ausgehend, hatte sich Verf. bereits in seiner ersten Besprechung der Dysenterie im II. Bd. dieses Handbuches für die Bezeichnung »SHIGA-KRUSEscher Bacillus« für den damals in seiner ätiologischen Bedeutung bereits sicher erkannten Typus der Ruhrbazillen

entschieden, eine Bezeichnung, die heute wohl fast allgemein angenommen ist.

Einen neuen Versuch, die Priorität der Entdeckung des Ruhrerregers für sich zu retten, ließ CELLI durch DE BLASI[29] machen. Man kann nicht sagen, daß dieser Versuch glücklicher gewesen wäre, als der frühere von CELLI[47] selbst gemachte. Wenn es auch nach den Veröffentlichungen von NEGRI und PANE[262–265] nicht mehr zweifelhaft ist, daß auch in Italien der SHIGA-KRUREsche Bacillus als Erreger epidemischer Ruhr eine Rolle spielt, und DE BLASI nach seiner Beschreibung zweifellos Kulturen solcher Bazillen in Händen gehabt hat, so bleibt er doch den Beweis dafür schuldig, daß diese Kulturen mit denen des von CELLI[46] 1896 beschriebenen Bact. coli dysentericum identisch waren, das alle Charakteristika des echten Bact. coli commune aufwies.

Ebensowenig glücklich schienen CHANTEMESSE & WIDAL[50, 52] mit ihrer Behauptung zu sein, daß das von ihnen 1888[51] gezüchtete und als Dysenterieerreger beschriebene Bacterium mit den von SHIGA und KRUSE gefundenen Bazillen identisch sei und also sie als die eigentlichen Entdecker des Dysenteriebacillus anzusehen wären. Diese Behauptung erschien um so weniger begründet, als die von CHANTEMESSE & WIDAL in ihrer ersten Publikation gegebene Beschreibung der von ihnen gefundenen Krankheitserreger entsprechend dem damaligen Stande der bakteriologischen Diagnostik so wenig eingehend ist, daß es heute schwer fällt, nach ihr jene Bakterien von einem gewöhnlichen Bact. coli zu unterscheiden, und es geradezu unmöglich ist, sie mit dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus zu identifizieren. Indessen wurden die Angaben von CHANTEMESSE & WIDAL durch die Mitteilung von VAILLARD & DOPTER[350, 351] in ein ganz anderes Licht gerückt, daß sie die Identität der CHANTEMESSE-WIDALschen Bazillen mit von ihnen selbst neuerdings bei Ruhrkranken in Paris gefundenen Bakterienstämmen einerseits und den SHIGAschen und KRUSEschen Stämmen andererseits einwandfrei hätten nachweisen können. Auf eine briefliche Anfrage des Verf.s ergänzte DOPTER diese Angabe dahin, daß diese CHANTEMESSE-WIDALschen Bazillen von den im Jahre 1888 beschriebenen abstammten. Wir müssen also auf Grund dieser Mitteilungen annehmen, daß in der Tat die beiden französischen Forscher schon im Jahre 1888 die Erreger der epidemischen Dysenterie in Reinkultur gezüchtet haben. Der Befund von CHANTEMESSE & WIDAL ist übrigens im Jahre 1891 von GRIGORIEFF[136] bestätigt worden.

Mit der Feststellung dieser Tatsachen glauben wir dem Verdienste von CHANTEMESSE & WIDAL vollauf gerecht geworden zu sein. Eine Änderung in der Nomenklatur der Ruhrbazillen eintreten zu lassen, wie es VAILLARD & DOPTER anfangs anstrebten, liegt um so weniger Grund vor, als einmal alle Studien, welchen wir unsere heutigen Kenntnisse über die Ruhrbazillen verdanken, von den Veröffentlichungen SHIGAS und besonders KRUSES ihren Ausgang genommen haben, andererseits aber die Bezeichnung der zuerst in ihrer ätiologischen Bedeutung sicher erkannten Ruhrerreger als SHIGA-KRUSEsche Bazillen in differentialdiagnostischer Hinsicht nicht mehr entbehrt werden kann.

Bekanntlich hatten gleichzeitig mit KRUSE[212] FLEXNER[113–116] und STRONG[312] von ihnen gefundene Ruhrbazillen beschrieben, die anfangs für untereinander und mit dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus identisch gehalten, von MARTINI & LENTZ[246] jedoch als zwei neue, vom SHIGA-KRUSEschen Typus verschiedene Arten erkannt wurden. Ferner hatte

KRUSE selbst bereits in seiner ersten Veröffentlichung über die von ihm gefundenen Dysenteriebazillen erwähnt, daß er mit diesen zwar verwandte, aber deutlich von ihnen zu unterscheidende Bakterien in Stühlen von an Ruhr leidenden paralytischen Geisteskranken gefunden habe; da er in dieser Krankheit nicht eine echte Ruhr, sondern nur eine ruhrähnliche Krankheit, eine »Pseudodysenterie« sah, so bezeichnete er die bei dieser gefundenen Mikroorganismen als »Bazillen der Pseudodysenterie der Irren«. Kurze Zeit darauf haben dann HISS & RUSSEL[157] einen weiteren von dem SHIGA-KRUSEschen, FLEXNERschen und STRONGschen Typ verschiedenen, aber ihnen verwandten Ruhrbacillus beschrieben, den sie als »Bac. dysenteriae Y« bezeichneten. LIEFMANN & NIETER[233] sowie DOPTER[80, 85, 383] zeigten dann, daß der Bacillus der Pseudodysenterie der Irren mit diesem Bac. Y*) identisch ist.

Die Bezeichnung »Bacillus der Pseudodysenterie der Irren« ist übrigens neuerdings auch von KRUSE[218, 222] aufgegeben worden, seit er selbst sowie HISS & RUSSEL[157], LENTZ[231], SHIGA[328], OHNO[275] u. a. diesen Krankheitserreger auch bei Dysenteriekranken außerhalb der Irrenanstalten und andererseits EYRE[106], ebenso wie schon früher gelegentlich auch KRUSE[213], den Shiga-Kruse-Typ, VAILLARD & DOPTER[354], MC WENNEY[387] sowie AVELINE, BOYCOTT & MACDONALD[13] den Flexner-Bacillus bei dysenteriekranken Irren nachgewiesen haben.

Die ätiologische Bedeutung aller dieser neuen Bakterien für die menschliche Dysenterie ist durch die Arbeiten von FLEXNER und seiner Schule[119, 99], JÜRGENS[168], DEYCKE & RESCHAD[68], DÖRR[86, 87], LEINER[226, 227], STRONG[243], SHIGA[327–332], OHNO[275], KRUSE[218, 222], SPRONK[337, 338], LENTZ[231], LIEFMANN & NIETER[233], LUCKSCH[236] und vieler anderer einwandfrei festgestellt worden. Sie sind sämtlich imstande, beim Menschen eine Krankheit zu erzeugen, welche nach den klinischen Symptomen und den pathologisch-anatomischen Veränderungen am Darm und ihrer hohen Infektiosität alle von WEICHSELBAUM[368] an eine echte Dysenterie gestellten Anforderungen erfüllt und somit als echte Dysenterie angesprochen werden muß. Es ist deshalb meines Erachtens nicht gerechtfertigt, wie dies mehrfach geschehen ist, nur den Typus Shiga-Kruse als »Dysenteriebacillus«, die übrigen Typen aber als »Pseudodysenteriebazillen« (KRUSE[218, 222]) oder als »Paradysenteriebazillen« (CASTELLANI[45], FAICHNIE[107], PARK[278, 281, 283], LIEFMANN & NIETER[233]) zu bezeichnen, vielmehr ist für alle als Erreger echter Dysenterie nur die Bezeichnung als »Dysenteriebazillen« zulässig. Zur Unterscheidung der einzelnen Arten müssen wir uns bis auf weiteres des Zusatzes »Typus Shiga-Kruse«, »Typus Flexner«, »Typus Strong«, »Typus Y-(Hiss-Russel)« bedienen**). Auch erscheint es mir nicht gerechtfertigt, in allen diesen Typen, wie DOPTER[76–80] und BLACKHAM[28] es tun, nur Varietäten einer Bakterienart, nämlich »des Dysenteriebacillus« zu sehen.

---

*) DOPTER sprach allerdings anfangs stets vom Baeillus Strong, aus seiner Beschreibung geht aber hervor, daß er den Bacillus Y in Händen hatte.

**) In einem großen Teile der amerikanischen Literatur, und offenbar aus dieser übernommen, auch in einigen französischen, englischen und japanischen Arbeiten, findet sich die Angabe, daß ich »ungerechtfertigterweise die Typen Flexner, Strong und Y als Pseudodysenteriebazillen bezeichnete«. Ich möchte demgegenüber feststellen, daß ich in keiner meiner Arbeiten für diese Bakterien die Bezeichnung Pseudodysenteriebazillen« angewandt, sondern stets von ihnen als vom »Typus Flexner, Strong, Y« gesprochen habe.

Schon das klinische Bild der durch die einzelnen Typen erzeugten Krankheiten läßt insofern gewisse Unterschiede erkennen, als die durch den Shiga-Kruse-Bacillus erzeugte Dysenterie im allgemeinen schwerer verläuft und eine höhere Mortalität aufweist, als die durch die anderen Typen erzeugten Krankheiten. Kulturell und serodiagnostisch aber weisen die verschiedenen Dysenteriebazillen doch zu erhebliche Unterschiede auf, als daß man sie lediglich als Varietäten derselben Art ansprechen dürfte. Mit der Anerkennung, daß alle vier genannte Typen der Dysenteriebazillen imstande sind, echte Dysenterie zu erzeugen, und daher die Bezeichnung »Dysenteriebazillen« verdienen, entfallen auch alle Bedenken bezüglich der Anzeigepflicht bei den durch die sogenannten Pseudodysenteriebazillen erzeugten Krankheiten, wie sie jüngst Lösener[235] äußert.

Entsprechend der schon durch die klinische Beobachtung gerechtfertigten Gruppierung der Dysenteriebazillen hat auch das bakteriologische Studium, wie wir später noch eingehender zu besprechen haben werden, gelehrt, daß der Shiga-Kruse-Bacillus sich ganz wesentlich von den anderen Typen dadurch unterscheidet, daß er einerseits an sich außerordentlich giftig ist und giftige Substanzen auch in das Kulturmedium übertreten lassen kann, und andererseits in mit Mannit versetzten Nährböden keine Säure produziert, während die anderen Typen, die sich auch sonst kulturell und serodiagnostisch näher stehen, keine oder doch nur geringe Giftwirkung erkennen lassen und Mannit unter Säurebildung vergären. In kurzer und prägnanter Ausdrucksweise haben amerikanische Autoren zur Unterscheidung dieser beiden Hauptgruppen der Dysenteriebazillen die Bezeichnungen »non acid strains (of dysentery bacilli)« für den Typus Shiga-Kruse und »acid strains« für die übrigen Typen gewählt. Dieser in mehr als einer Hinsicht praktischen Einteilung der Dysenteriebazillen schließe ich mich gern an, möchte aber mit Kraus & Dörr[201, 204, 89, 91, 93] den Hauptwert auf das andere, auch vom klinischen Standpunkt wichtigere Moment der Giftigkeit legen und deshalb die Shiga-Kruse-Bazillen als die »giftigen« Dysenteriebazillen den anderen Typen als der Gruppe der »giftarmen« Dysenteriebazillen gegenüberstellen*).

Verbreitung der bazillären Ruhr.

Schien es nach den ersten Veröffentlichungen über die bazilläre Ruhr, als ob diese Krankheit im wesentlichen auf die nördliche gemäßigte Zone beschränkt sei, so haben spätere Mitteilungen doch gelehrt, daß sie über die ganze Erde verbreitet ist. So fanden Negri & Pane[262–265] den Shiga-Kruse-Bacillus bei Dysenteriekranken in der Provinz Pavia in Italien, di Donna[70] in Süditalien, Nicolle & Cathoire[271, 272] in Tunis, Castellani in Uganda in Zentralafrika[217] und auf Ceylon[44, 45], Rogers[297] in Indien, Strong auf den Philippinen (nach brieflicher Mitteilung an den Verf., s. a. Shiga[328]), Grijns[137] in Niederländisch Indien, Bofinger[32] in Deutsch-Südwestafrika und Birt[24, 25] in Kapland.

---

*) Die von Dörr gewählte Bezeichnung »ungiftige Dysenteriebazillen« ist nicht zutreffend, da diese Arten, wie übrigens auch Dörr[91] selbst angibt, nicht gänzlich ungiftig sind.

Der Flexner-Typ wurde zunächst auf den Philippinen gefunden[113], dann aber auch in den Vereinigten Staaten von Nordamerika (VEDDER & DUVAL[357, 357], GAY[131] u. a.), von MORGENROTH[230, 253] in China, von SCHÜTZE in Ostasien*), von SHIGA[328] und OHNO[275] in Japan, von DÖRR[87], LEINER[226, 227] und GIOSEFFI[134] in Österreich, von DOPTER & SICRE[85], BRAUN, ROUSSEL & JOS[38], sowie AUCHÉ[9] in Frankreich.

Der Typus Y (HISS & RUSSEL) wurde zunächst von KRUSE[213] in Deutschland gefunden und als Pseudodysenterie der Irren beschrieben, bald danach wiesen ihn HISS & RUSSEL[157] sowie DUVAL[99] in Nordamerika, LENTZ[231] sowie LIEFMANN & NIETER[233] in Deutschland, SHIGA[328] und OHNO[275] in Japan, STRONG auf den Philippinen**), sowie BAERMANN & SCHÜFFNER[382] auf Sumatra nach.

Verhältnismäßig selten ist bisher der Typus Strong angetroffen worden; außer von STRONG auf den Philippinen nur von SHIGA[328] und OHNO[275] in Japan und KNOX & SHORER[191] in Nordamerika.

Auch DOPTER[80, 85] will in Paris bei einer Ruhrepidemie den Typus Strong nachgewiesen haben. Aus seiner Beschreibung geht indessen hervor, daß er den Typus Y gefunden hat. Ebenso handelt es sich bei einigen Befunden von vermeintlichen Flexnerbazillen um den Typ Y, z. B. bei den von JÜRGENS[168, 169] auf dem Truppenübungsplatz Gruppe in Westpreußen (KRUSE[219]) und bei den von LUCKSCH[236] in der Irrenanstalt in Czernowitz (LENTZ[231]). Wie diese Verwechslungen sich in einfacher Weise erklären, siehe im Kapitel Differentialdiagnose.

In manchen Gegenden kommen auch zwei oder mehrere Typen der Ruhrbazillen nebeneinander vor (KRUSE[213, 218], DOPTER & SICRE[85], GAY &DUVAL[131], SHIGA[328, 332], OHNO[275], AMAKO[3]). Hieraus erklären sich die in allerdings seltenen Fällen erhobenen Befunde von Mischinfektionen mit zwei oder gar mehreren verschiedenen Typen der Ruhrbazillen.

So fanden GAY & DUVAL[131] bei drei, DUVAL & SHORER[101] bei fünf, HASTINGS[146] bei zwei Kranken die Typen Shiga-Kruse und Flexner, KNOX & SHORER[191] die Typen Shiga-Kruse + Flexner, Shiga-Kruse + Y, Y + Flexner und in einem Falle vier verschiedene Arten, nämlich Shiga-Kruse + Y + Flexner + Strong neben einem milchzuckervergärenden Pseudodysenteriebacillus. Die Mischinfektionen verliefen im allgemeinen schwerer als Infektionen mit einer einzelnen Art von Dysenteriebazillen. AMAKO[3] hat bei zwei Kranken die Typen Y und Strong gleichzeitig gefunden. Außerdem fand er aber bei mehreren in einer Familie Erkrankten verschiedene Ruhrerreger, so in zwei Familien fünf Kranke, die teils an Shiga-Kruse, teils an Y-Dysenterie, in einer Familie vier Kranke, die teils an Shiga-Kruse-, teils an Flexner-Dysenterie und in sechs Familien 22 Kranke, die teils an Flexner- teils an Y-Dysenterie litten.

Absichtlich infizierte sich JEHLE per os gleichzeitig mit Reinkulturen von Shiga-Kruse- und Flexner-Bazillen. Er erkrankte prompt am 3. Tage an Dysenterie, und in seinem Stuhl konnten beide Typen wieder nachgewiesen werden; auch agglutinierte sein Blutserum in der Verdünnung 1 : 100 beide Arten.

---

*) Verf. erhielt von SCHÜTZE eine in Charbin isolierte Flexner-Kultur.
**) Unter drei von STRONG an den Verf. gesandten Ruhrkulturen befanden sich zwei solche vom Typus Y.

Klinisches.

Wie bereits erwähnt, verläuft die durch den Shiga-Kruseschen Bacillus hervorgerufene Dysenterie im allgemeinen unter einem erheblich schwereren klinischen Bilde als die durch die giftarmen Typen erzeugten Erkrankungen. Besonders amerikanische Forscher[119, 278], die vielfach Gelegenheit hatten, Dysenterien verschiedener Ätiologie nebeneinander zu beobachten, heben diesen Unterschied hervor. Ebenso sah Leiner[227] bei den von ihm beobachteten Fällen von Flexner-Dysenterie, daß die Krankheit einen sehr milden Verlauf nahm; dasselbe berichten Lentz[231], Liefmann & Nieter[233], sowie Lucksch[236] von der durch den Y-Bacillus erzeugten Erkrankung. Kruse[213] und Haenisch[145] beobachteten bei der Ruhr der Irren häufig einen ganz atypischen Verlauf. Auch bei der Dysenterie der Kinder treten diese Unterschiede deutlich hervor (Jehle & Charleton[166], Duval und seine Mitarbeiter[100, 101]).

Vor allem zeichnen die schweren nervösen Symptome, die das starke subjektive Krankheitsgefühl erzeugen, und die bisweilen außerordentlich gehäuften Durchfälle (bis zu 200 und mehr, in 24 Stunden), die durch enormen Flüssigkeitsverlust die hochgradige Prostration hervorrufen, die Shiga-Kruse-Dysenterie aus. Dementsprechend ist auch die Mortalität hier eine außerordentlich hohe, 10—20[34, 214], ja 35[299], 40[324] und 50[354, 137]%, gegenüber 0—5%, in seltenen Fällen 8—13%[3] bei den anderen Formen der Dysenterie. Auch Nachkrankheiten und Komplikationen sind bei der Shiga-Kruse-Dysenterie verhältnismäßig häufig, während sie bei den durch die giftarmen Dysenteriebazillen bedingten Formen nur sehr selten beobachtet werden.

Außer den im Bd. II dieses Handbuchs, S. 314, erwähnten Komplikationen sind hier zu nennen Urethritis und Iridocyklitis, die Markwald[214] und Vossius[366] in einem Falle beobachteten und als auf metastatischem Wege entstanden ansehen. Ebenso sah Dörr[86], daß sich im Anschluß an Shiga-Kruse-Dysenterie eine Konjunktivitis mit Keratitis und Iridocyklitis entwickelte. Rautenberg[294] beobachtete Konjunktivitis, Urethritis und starke Schwellung mehrerer großer Gelenke; im Exsudat der letzteren fand sich, wie eine Punktion ergab, Bact. coli. Auch Nickel[270] sah je einmal Konjunktivitis, ferner Mandelentzündung und Bronchitis und zweimal Gelenkrheumatismus. Dopter[74] beobachtete in zwei Fällen eine Neuritis, je einmal im Nervus peroneus und cruralis. Von nervösen Störungen erwähnen ferner Dörr[87] und Böse[31] solche der Herztätigkeit, die sie als Ausdruck einer unmittelbaren Wirkung des Dysenteriegiftes auf die nervösen Apparate des Herzens ansehen, und Hillebrecht[154] sah in Südwestafrika, daß sich im Gefolge der Ruhr ungemein häufig die als »Tropenherz« bezeichnete Hypertrophie des Herzens ausbildete. Böse beobachtete ferner Konjunktivitis, Gelenkerkrankungen sowie Anästhesien und Parästhesien, Herpes, Schmerzen im Hoden- und Samenstrang und Blasentenesmus.

Nicht mehr zu zweifeln ist aber heute an der Tatsache, daß im Gefolge auch der bazillären Dysenterie gelegentlich Leberabszesse auftreten können. Wenn auch Buchanan[42, 71] angibt, daß er unter 1130 Fällen epidemischer Ruhr keinen einzigen mit Leberabszeß gesehen hat, so sprechen doch die Beobachtungen von Haasler[143], Morgenroth[253], Eckert[102], Dörr[86], Birt[25] und Rogers[297] unzweifelhaft für ihr, wenn auch seltenes Vorkommen. Zum Unterschiede von den im Gefolge der

Amöbenenteritis so häufigen großen unilokulären Leberabszessen handelt es sich bei den im Anschluß an die bazilläre Ruhr sich bildenden um multiple kleine Abszesse.

Wenn BERTRAND[20] neuerdings wieder die Ansicht vertritt, daß der voluminöse Leberabszeß auch im Gefolge von Bazillenruhr auftritt, und sich dabei auf die Befunde von MORGENROTH und BIRT stützt, so hat er dabei übersehen, daß MORGENROTH ausdrücklich sagt, daß er in den großen Abszessen nie Ruhrbazillen, wohl aber neben Bact. coli Gebilde angetroffen habe, die er für Amöben halte, während BIRT betont, daß er stets kleine multiple Leberabszesse gesehen habe.

Fraglich ist bisher, ob die Dysenteriebazillen unmittelbar an der Bildung der Abszesse beteiligt sind; der positive Nachweis dieser Erreger im Eiter oder in der Wandung solcher Abszesse ist bisher noch nicht erbracht worden, vielmehr hat MORGENROTH nur Staphylokokken und Bact. coli in ihnen nachweisen können; doch wäre es denkbar, daß der als primäre Ursache an der Bildung der Abszesse beteiligte Ruhrbacillus durch die sekundär eingedrungenen Kokken und Colibazillen überwuchert und abgetötet wird.

Wenn FLEXNER in seinen ersten Veröffentlichungen[113–116] über den auf den Philippinen von ihm gefundenen Flexner-Typ berichtet, daß die durch diesen Bacillus hervorgerufenen Erkrankungen zum Teil außerordentlich stürmisch verlaufen seien, so ist diese Mitteilung mit großer Vorsicht aufzunehmen, da auf den Philippinen, wie SHIGA[328] berichtet und wie STRONG dem Verf. mitgeteilt hat, neben dem FLEXNER- und STRONGschen Bacillus auch der Typus Shiga-Kruse recht häufig als Ruhrerreger angetroffen wird und FLEXNER[117] anfangs alle diese Typen für identisch hielt. Es ist daher wahrscheinlich, daß er auch eine große Anzahl von an Shiga-Kruse-Dysenterie Erkrankten gesehen und auch diesen Erreger aus ihren Fäces gezüchtet hat. Andererseits erwähnt SHIGA[332], daß er weder bezüglich des klinischen Verlaufes noch bezüglich der Prognose einen Unterschied zwischen den einzelnen Ruhrarten habe konstatieren können.

Auch MORGENROTH[253] berichtet, daß er in China zunächst eine verhältnismäßig leicht verlaufende Ruhr durchgemacht hätte, nach deren Ablauf sein Blutserum den SHIGA-KRUSEschen Bacillus stark agglutinierte, ein Jahr später jedoch an einer außerordentlich schweren Dysenterie erkrankt sei; nach seiner Rückkehr nach Deutschland konnte PFUHL aus MORGENROTHS Fäces den Flexner-Bacillus züchten. Es scheint also, als ob in Ostasien die Ruhr im allgemeinen bösartiger verläuft als in anderen Gegenden.

Daß unter Umständen aber auch bei uns die durch die giftarmen Dysenteriebazillen erzeugte Ruhr außerordentlich schwer verlaufen kann, besonders bei geschwächten Individuen, schwächlichen Kindern, Greisen, Geisteskranken, Frauen im Wochenbett und an Malaria Leidenden, erwähnen KRUSE[212, 213], LEINER[226, 227], M. WOLLSTEIN[375], WATERS[367], sowie BAERMANN & SCHÜFFNER[382].

Verf. sah vor kurzem gemeinsam mit KANTOROWICZ*) eine im Wochenbett an Y-Dysenterie erkrankte Frau unter profusen wässerigen Durchfällen

*) Bisher nicht veröffentlicht.

akut zugrunde gehen, während ihre im übrigen gesunden Kinder zu derselben Zeit an leichter Dysenterie litten.

Bei der Sektion fanden sich bei der Frau schwere dysenterische Veränderungen im ganzen Dickdarm beginnend an der Valvula Bauhini und nach unten gegen den Mastdarm stärker werdend. Sie bestanden in einer starken Verdickung der ganzen Darmwand, Schwellung, Hyperämie und Auflockerung ihrer Schleimhaut mit ausgedehnten Hämorrhagien besonders in den untersten Darmabschnitten, Verschorfung der Schleimhaut auf den Faltenhöhen und in den oberen Abschnitten kleineren, in den unteren Abschnitten des Darmes ausgedehnten Defekten der Schleimhaut.

Nach den übereinstimmenden Berichten aller Untersucher finden sich die Dysenteriebazillen in der Regel nur im Darminhalt, besonders in den Schleimflocken, ferner in der Darmwand und den Mesenterialdrüsen. Niemals sind sie bisher im Urin nachgewiesen worden. Nur in einem Falle konnte Rosenthal[302] Shiga-Kruse-Bazillen in den inneren Organen einer Dysenterieleiche nachweisen, in der Milz und dem Herzblut; er bezeichnet die außerordentlich schwer verlaufene Krankheit in diesem Falle als eine Dysenterieseptikämie. Ebenso wollen Duval & Bassett[100] einmal, Knox & Shorer[191] zweimal Shiga-Krusesche Bazillen in der Leber von an Sommerdiarrhöe gestorbenen Kindern, Aveline, Boycott & Macdonald[13] den Flexner-Bacillus in der Milz eines an Dysenterie verstorbenen Geisteskranken gefunden haben.

Die Dysenteriebazillen.

A. Der giftige Typus der Dysenteriebazillen, der Shiga-Kruse-Bacillus.

Morphologische Eigenschaften.

Die Beschreibung, die Kruse[212, 213] von dem von ihm gefundenen Dysenteriebacillus gegeben hat, und mit der Verf. im wesentlichen übereinstimmt, ist von fast allen Nachuntersuchern bestätigt worden. Er ist charakterisiert als ein kurzes plumpes und unbewegliches Stäbchen, das keine Geißeln trägt und keine Sporen bildet. Nur Vedder & Duval und neuerdings wieder Birt & Eckersley[25, 26] sowie Blackham[18] wollen an ihm Geißeln nachgewiesen haben. Sie stehen aber mit dieser Ansicht im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern. Dagegen wird von den meisten Forschern zugegeben, daß der Bacillus eine außerordentlich lebhafte Molekularbewegung besitzt, die es auch dem guten Beobachter schwer macht, die Frage nach der Beweglichkeit der Bazillen sofort richtig zu beantworten.

Auf ihm nicht zusagenden Nährböden, z. B. bei stärkerem Jodkalizusatz (Péju & Rajat[286]) oder bei Zusatz von 4% Chlorcalcium zum Nährboden (Hata[386]) hat der Ruhrbacillus die Neigung, Fäden zu bilden; auf letzterem Nährboden bildet er außerdem große spindelförmige Involutionsformen.

Almquist[2] beschreibt neuerdings ganz eigenartige Wuchsformen, die er in Kulturen beobachtet hat, welche tage- und wochenlang bei 10° C. gehalten worden waren; dabei sah er, daß die Dysenteriebazillen zum Teil zu langen

Fäden auswuchsen, und daß sich an ihnen Kugeln bildeten, aus denen, besonders wenn die Kulturen kurz vor der Untersuchung für einige Stunden bei Brutschranktemperatur gehalten wurden, sich wiederum Kugeln oder Stäbchen entwickelten, und zwar teils sehr feine, teils die bekannten plumpen Bazillen. Die neugebildeten Stäbchen vermehrten sich weiter entweder durch direkte Teilung oder durch lebhafte Bildung neuer Kugeln, aus denen dann wiederum Stäbchen sproßten. Almquist hebt hervor, daß die von ihm beobachtete Kugelbildung große Ähnlichkeit mit kugelrunden Gebilden habe, die bei der Plasmoptyse auftreten; da aber bei letzterem Vorgang niemals ein Auskeimen der betreffenden Gebilde beobachtet wird, so hält er die von ihm beobachteten Kugeln für Produkte von andersartigen Vorgängen in der Bakterienzelle, er sieht in ihnen Fruktifikationsvorgänge. Dementsprechend bezeichnet er die Kugeln als Konidien. Eine Bestätigung der Beobachtungen Almquists von anderer Seite steht zurzeit noch aus.

Kulturelle Eigenschaften.

Unter den kulturellen Verfahren, die für die Züchtung der Dysenteriebazillen, besonders für ihre Isolierung aus den Fäces der Kranken empfohlen worden sind, nimmt der Lackmus-Laktoseagar nach wie vor die erste Stelle ein, für die Züchtung des Shiga-Kruse-Bacillus speziell der von v. Drigalski[361] empfohlene Ruhragar (ohne Krystallviolett). Auf diesem Agar gedeiht der Bacillus üppig und bildet schon in 20 Stunden Kolonien von $1^1/_2$—2 mm Durchmesser. Auf dem v. Drigalski-Conradischen Lackmus-Laktoseagar (mit Krystallviolett) dagegen gedeiht der Shiga-Kruse-Bacillus häufig nur kümmerlich; die Anwendung dieses Agars empfiehlt sich daher zur Isolierung dieses Typus weniger.

Die Reinzüchtung macht keine besonderen Schwierigkeiten, da die Ruhrbazillen in den in den Fäces der Kranken enthaltenen Schleimflocken in großen Mengen und, wenigstens in frischen Erkrankungsfällen, fast in Reinkultur vorhanden zu sein pflegen. Man bedarf daher auch nicht der Anwendung eines Anreicherungsverfahrens. Es genügt, die Schleimflocken, bevor man sie auf der Agaroberfläche ausstreicht, gründlich, etwa 3—4mal, in stets erneuerter steriler physiologischer (0,85 proz.) Kochsalzlösung zu waschen, um sie von etwa anhaftenden Fäkalmassen zu befreien und so Kulturen zu erhalten, in denen die Konkurrenz des Bact. coli commune nicht mehr störend wirkt. Conradi[56] empfahl zur gründlicheren Beseitigung auf der Außenfläche der Schleimflocken anhaftender Colibakterien die Flocken in einer 1 pro mill. Sublimatlösung 1 Minute lang zu waschen und dann durch mehrmaliges Abspülen in steriler Kochsalzlösung das Sublimat wieder zu entfernen. Nach des Verf.s Erfahrungen gibt indessen die Sublimatwaschung keine besseren Resultate als die einfache Waschung in Kochsalzlösung. An die Alkaleszenz der Nährmedien stellt der Shiga-Kruse-Bacillus keine besonders hohen Anforderungen; wenn er auch auf neutralen und leicht alkalischen Nährmedien am besten fortkommt, so paßt er sich doch leicht auch schwach sauren und stärker alkalischen Reaktionen des Nährbodens an (Dombrowski[72]).

Einen dem v. Drigalskischen Lackmus-Laktoseagar ähnlichen Nährboden empfiehlt Schwarz[320]. Er verwendet statt 3 nur $1^1/_2$ proz. Agar. Auch der Endoagar kann mit Vorteil zum Nachweis der Ruhrbazillen verwandt werden (Hilgermann[153], Nickel[270]).

Von DUVAL & SHORER[101] ist mit gutem Erfolg auch der Nährboden von HISS[155] angewandt und empfohlen worden. Er besteht aus 15 g Agar, 5 g LIEBIGschem Fleischextrakt und 1000 g Aq. dest.

DUNHAM[97] verwendet zur Isolierung der Ruhrbazillen aus Fäces dünne Gelatine. In dieser bildet der Ruhrbacillus in 24 Stunden große runde Kolonien, das Bacterium coli ein Konglomerat kleiner Kolonien, der Typhusbacillus mit Ausläufern versehene Kolonien. Nur der Paratyphus wächst ähnlich wie der Ruhrbacillus in großen runden Kolonien.

Auch die PIORKOWSKIsche Harngelatine ist zur Isolierung des SHIGA-KRUSEschen Bacillus aus Fäces empfohlen worden (ROSENTHAL[302]). In ihr wächst der Bacillus ähnlich wie der Typhusbacillus in mit feinen Ausläufern versehenen Kolonien.

ROSENTHAL[302] verwandte ferner Säurefuchsingelatine, in welcher der Shiga-Kruse-Bacillus den Farbstoff unverändert läßt, während die Kolonien des Bacterium coli den Nährboden in ihrer Umgebung aufhellen.

Weder in Bouillon noch in Peptonlösung bildet der Shiga-Kruse-Bacillus nach den übereinstimmenden Angaben fast aller Untersucher Indol. Nur AMAKO[3] will in einer 3 Wochen alten Shiga-Kruse-Peptonkultur eine geringe aber deutliche Indolreaktion gesehen haben. Dagegen bilden Stämme, welche die Fähigkeit besitzen, stark wirkende lösliche Toxine zu produzieren, nach KRAUS & DÖRR[206] auf der Oberfläche flüssiger Nährmedien eine Kamhaut.

Wie nämlich TODD[344, 345] und ROSENTHAL[303, 305] zuerst nachgewiesen haben, bildet der Shiga-Kruse-Bacillus in älteren Kulturen in flüssigen Nährmedien lösliche Toxine, welche in das Nährmedium übergehen. (Näheres siehe im Kapitel »Toxine«.)

Die von LENTZ[229] und fast gleichzeitig und unabhängig von ihm von HISS & RUSSEL[157] zur Differenzierung der verschiedenen Ruhr- und ruhrähnlichen Bakterien empfohlenen Differentialnährböden, den Mannit- und Maltose-Lackmusagar (nach v. DRIGALSKI und CONRADI) läßt der SHIGA-KRUSEsche Bacillus beim Wachstum im Oberflächenausstrich oder in Stichkultur unverändert.

In gleicher Weise wird auch Saccharose-Lackmusagar durch ihn nicht verändert, während Dextrose-Lackmusagar durch Säurebildung gerötet wird (HISS[156]).

PÉJU & RAJAT[286] geben an, daß ein geringer Zusatz von Jodjodkalilösung (vier Tropfen konzentrierter wässeriger Lösung zu einem Bouillonröhrchen) das Wachstum der Ruhrbazillen außerordentlich begünstige, stärkere Jodkalikonzentration (acht Tropfen) es dagegen hemme.

KORAEN[196] fand, daß die Ruhrbazillen in aus sterilisiertem Düngerextrakt hergestellten flüssigen Nährböden gut gedeihen und in wenigen Tagen ihr Wachstumsmaximum erreichen.

Die Kulturen der Ruhrbazillen sind, wie auch die Fäces von Ruhrkranken, durch einen ganz charakteristischen (Sperma-) Geruch ausgezeichnet (MARTINI & LENTZ[216], MOMOSE[251]).

Resistenz.

Über die Resistenz des SHIGA-KRUSEschen Bacillus liegen einige neuere Arbeiten vor, die im allgemeinen bestätigen, daß dieser Typus äußeren Schädlichkeiten gegenüber sehr hinfällig ist. So konnte ROSCULET[299] den Shiga-Kruse-Bacillus an den Hemden Ruhrkranker nur 8 Tage lang, ROSENTHAL[302] die auf Früchte und Gemüse aufgetragenen

Bazillen nur bis zum 11. Tage nachweisen, während Dombrowski[72] ihr Nachweis auf Brotrinde und auf der Oberfläche von Kartoffeln schon nach 3 Tagen, auf trockener Brotkrume nach 6 Tagen nicht mehr gelang; dagegen konnte der letztere Autor sie aus sterilisiertem Leitungswasser noch nach 74 Tagen herauszüchten. Vincent[363] fand in sterilem destilliertem Wasser Ruhrbazillen vom Typ Shiga-Kruse 10—12 Tage lebensfähig, weniger lange in sterilisiertem unreinem Wasser. In nicht sterilem unreinem Wasser gehen sie schon in 2—6 Tagen zugrunde. Es zeigen diese Untersuchungen, daß der Bacillus der Konkurrenz anderer Bakterien und der Austrocknung sehr schnell erliegt, in sterilen Medien jedoch, wenn in ihnen auch nur ein geringer Wassergehalt und wenige Nährstoffe enthalten sind, verhältnismäßig lange lebensfähig bleiben kann.

Im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern fand Karlinski[171] die Resistenz der Shiga-Kruse-Bazillen weit größer. Er konnte sie in Stühlen, die arm an Coli waren, noch nach 30 Tagen, in bereits fäkulenten Stühlen noch nach 20 Tagen nachweisen. In abgekochtem Wasser hielt sich der Bacillus bis 71, in Schleimflocken eingebettet 120 Tage, bei gleichzeitiger Sonnenbeleuchtung 20, in Schleimflocken 90 Tage lebensfähig, in gewöhnlichem Brunnenwasser 42—56 Tage je nach der Temperatur, in Gartenerde 38, in Lehmboden 106—128 Tage. An Leinwand angetrocknet gingen sie im Sonnenlicht in $1/2$ Stunde, vor Sonnenlicht geschützt dagegen erst in 79 Tagen, im Dunkeln bei Kellertemperatur sogar erst in 130 Tagen zugrunde. Im Bettstroh hielten sie sich 30, an Schafwolle 106 Tage. Frisch bereitete Kalkmilch desinfizierte frische Ruhrstühle in 20—50 Minuten. Temperaturen von — 8 bis — 16° C. schädigten sie selbst in 14tägiger Einwirkung nicht.

Die meisten dieser hier mitgeteilten Resultate weichen von denen anderer Untersucher so erheblich ab, daß man sich des Gedankens nicht erwehren kann, daß sie Beobachtungsfehlern ihre Entstehung verdanken.

Niedrige Temperatur verzögert, höhere beschleunigt das Absterben des Shiga-Kruse-Bacillus (Vincent[363]). Sehr wenig resistent ist der Bacillus gegen Erhitzung. Nach Rosenau[300] tötet ihn eine Temperatur von 60° C. in 10 Minuten ab. Auch Frost & Swenson[124] und Frost & Whitmann[125] bestätigen die große Hinfälligkeit des Shiga-Kruse-Bacillus bei erhöhter Temperatur. Dasselbe zeigen auch die Versuche, die Schüder & Proskauer[319] mit dem Rietschel & Hennebergschen fahrbaren Trinkwasserbereiter anstellten. Hierin wurden bei einer Stundenleistung von 320 l sterilen Wassers und einer Temperatur von 101—104° C. Ruhrbazillen mit Sicherheit abgetötet. Nickel[270] prüfte die Widerstandsfähigkeit der Ruhrbazillen gegenüber verschiedenen in der Ruhrtherapie angewandten Medikamenten. Er fand, daß Acidum tannicum, Acidum salicylicum und Argentum nitricum zum Nährboden zugesetzt noch in Konzentrationen von 1:5000—10000 stark entwicklungshemmend wirkten; in gleichen Konzentrationen auch Tannigen und Tannalbin. Dagegen waren Acidum boricum und Bisumtum subnitricum selbst in Konzentrationen von 1 : 1000 kaum wirksam. Lebende Kultur von Shiga-Kruse-Bazillen wurde dagegen durch Acidum tannicum nicht abgetötet.

Nach den Untersuchungen von Sachs-Mücke[314] geht der Bacillus im Innern von Eiern, in die er durch Spalten in der Schale, nicht aber durch die intakte Schale hindurch, eindringen kann, durch ein 6 Minuten langes Kochen der Eier mit Sicherheit zugrunde.

B. Die giftarmen Typen der Dysenteriebazillen.

I. Der Flexnersche Bacillus.

Morphologische Eigenschaften.

Der Flexner-Bacillus ist ebenfalls ein kurzes plumpes Stäbchen; im allgemeinen ist er etwas schlanker als der SHIGA-KRUSEsche Bacillus (PFUHL und seine Mitarbeiter[361]). Wie dieser ist er unbeweglich und zeigt ebenfalls eine außerordentlich lebhafte Molekularbewegung. Er hat keine Geißeln und bildet keine Sporen.

Er färbt sich mit Anilinfarben gut, jedoch ungleichmäßig. Bei der GRAMschen Färbung wird er entfärbt und nimmt die Kontrastfarbe an.

Kulturelles Verhalten.

Auch kulturell verhält sich der Flexner-Bacillus sehr ähnlich dem Shiga-Kruse-Typus (cf. Bd. II). Er gedeiht leicht auf allen gebräuchlichen neutralen oder schwach alkalischen Nährböden. Sein Temperaturoptimum liegt bei 35—37° C, doch kommt er auch bei niederen Temperaturen fort und vermehrt sich sogar noch im Eisschrank (5—6° C).

In der Gelatineplatte findet man selten die für den Typhus- und Shiga-Kruse-Bacillus charakteristischen weinblattartigen Oberflächenausbreitungen, vielmehr sieht man hier in der Regel nur knopfartig erhabene, runde Auflagerungen (PFUHL, SCHMIEDICKE, SCHÜDER & LENTZ[361]).

In den tiefliegenden Kolonien in der Gelatineplatte, der Gelatinestichkultur, ferner in den Agarkulturen ist kein Unterschied zwischen dem Flexner- und dem Shiga-Kruse-Typus zu konstatieren.

Die Bouillon trübt der Flexner-Bacillus gleichmäßig unter allmählich von oben her eintretender Klärung. Kamhautbildung ist bisher nicht beobachtet worden.

Dagegen bildet der Flexner-Bacillus in Bouillon und Peptonlösung Indol. Die Indolbildung erfolgt langsam nach 3—5 × 24 Stdn. und ist bei verschiedenen Stämmen verschieden stark (LENTZ[230], LEINER[227], ECKERT[102], FIRTH[110]). SHIGA[332] fand indessen auch Flexner-Stämme, die sehr schnell und stark Indol bildeten. Da sich ihr Vermögen, Eiweiß schnell zu spalten, auch bei Anstellung der Mannitprobe (cf. den Abschnitt Differentialdiagnose) störend bemerkbar machte, glaubte er sie als einen besonderen Typ der Ruhrbazillen ansprechen zu sollen.

Lösliche Toxine sind in seinen Kulturen bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden, wie auch die Bakterienleibessubstanz des Flexner-Bacillus im Vergleich mit dem Shiga-Kruse-Bacillus wenig giftig ist (DÖRR[91]).

In Milch, PETRUSCHKYscher Lackmusmolke und Neutralrot-Traubenzuckeragar verhält sich der Flexner- wie der Shiga-Kruse-Bacillus. Ebenso wächst er wie dieser auf Lackmus-Laktoseagar in runden, nur wenig milchig getrübten Kolonien, die den Agar unverändert lassen oder leicht blau färben. Er kommt aber auf diesem Agar auch gut fort, wenn er einen Zusatz von Krystallviolett 1 : 100000 hat. Daher kann man sich zu seiner Isolierung mit Vorteil des DRIGALSKI-CONRADIschen Agars bedienen.

Man verfährt hierbei in derselben Weise, wie wir dies für den Shiga-Kruseschen Bacillus geschildert haben. Auf Endoagar wächst der Flexner-Bacillus in farblosen Kolonien (R. Müller[256]).

Mannit und Maltose werden durch ihn unter Säurebildung gespalten (Lentz[229], Hiss & Russel[157]), ebenso nach Angabe von Hiss[156] Dextrose und Saccharose. Bezüglich des letztgenannten Zuckers kann Verf. die Angabe von Hiss nicht bestätigen; die drei von ihm untersuchten Flexner-Stämme ließen mit Saccharose und Lackmus versetzte Nährböden stets unverändert.

Resistenz.

Wie schon das Wachstum bei Eisschranktemperatur und auf krystallvioletthaltigem Lackmus-Laktoseagar andeutet, ist der Flexner-Bacillus gegen äußeren Schädlichkeiten nicht so hinfällig wie der Shiga-Kruse-Typus. Es zeigt sich dies auch in Kulturen, in denen er sich 2 bis 3 Monate lebensfähig erhält. Auch in den Fäces der Kranken hält er sich wenigstens einige Tage lebensfähig und fällt nicht so schnell der Überwucherung durch die Colibakterien zum Opfer. In der Konkurrenz mit dem Shiga-Bacillus gewinnt er, wie Lentz[230] zeigen konnte, schnell die Oberhand. Auch nach den Untersuchungen von Vincent[363] sowie Frost & Whitman[125] ist der Flexner-Bacillus resistenter als der Shiga-Kruse-Typus. Gegen Erwärmung ist aber auch er nach Frost & Swenson[124] sehr hinfällig und stirbt bei Temperaturen von 55—60° C schnell ab.

II. Der Bacillus Y (Hiss-Russel).

Der Y-Bacillus steht dem Flexner-Bacillus außerordentlich nahe. Morphologisch ist er von ihm gar nicht zu unterscheiden und auch in den gebräuchlichen Kulturmedien verhält er sich größtenteils wie dieser. Nur bildet er nicht mit solcher Regelmäßigkeit in flüssigen Nährmedien Indol; man trifft hier nebeneinander in derselben Epidemie Stämme, die schon in wenigen Tagen deutlich nachweisbare Mengen Indol bilden, und solche, bei denen die Indolbildung außerordentlich spät auftritt oder überhaupt ausbleiben kann[214, 231, 222]. Shiga[332] sah erst nach 3 Wochen eine schwache und selbst dann inkonstante Indolreaktion in 1 proz. Peptonlösung. In 2 proz. Peptonlösung fiel die Reaktion schon nach einer Woche positiv aus.

Deutlichere Unterschiede treten indessen auf zuckerhaltigen Lackmusnährböden zutage. Schon auf dem Lackmus-Laktoseagar (mit und ohne Krystallviolettzusatz) zeigt der Y-Bacillus einige Abweichungen vom Flexner-Bacillus. Er wächst hier in 2—3 mm Durchmesser zeigenden Kolonien, welche meist einen deutlich gezackten Rand haben (Lentz[231], Lucksch[236]), auch nicht immer runde, sondern oft verzerrte Form aufweisen und im Gegensatz zu den stets blau erscheinenden Kolonien des Shiga-Kruse- und Flexner-Bacillus einen mehr rötlich-violetten Farbenton erkennen lassen. Dieser Unterschied tritt in Ausstrichen von Dysenteriestuhl fast regelmäßig hervor, weniger deutlich in Ausstrichen von Reinkulturen. Von den zur Differentialdiagnose empfohlenen Zuckerarten vergärt er Mannit, nicht dagegen Maltose und Saccharose (Lentz[231], Hiss[156]). Baermann & Schüffner[382] wollen indessen bei den von ihnen auf Sumatra gefundenen Y-Stämmen leichte Rotviolettfärbung des Lackmus-Saccharoseagars beobachtet haben.

III. Der Strongsche Bacillus.

Der STRONGsche Bacillus ist in der Form ebenfalls dem FLEXNERschen Bacillus ähnlich. Kulturell steht er dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus insofern etwas näher als den beiden anderen, als er auf der Oberfläche von Gelatineplatten mehr Neigung zur Bildung weinblattartiger Ausbreitungen erkennen läßt. Die vom Verf.[246] geprüfte Kultur bildete kein Indol. Dagegen berichtet SHIGA[332] neuerdings, daß der STRONGsche Bacillus prompt Indol bildet. Er verhält sich anscheinend hier ebensowenig konstant wie der Bacillus Y, dem er auch sonst nahe steht. Auf Lackmus-Laktoseagar gedeiht der STRONGsche Bacillus auch bei Krystallzusatz und bildet blaue runde Kolonien. Er vergärt Mannit (LENTZ[229]) und Saccharose (HISS[156], SHIGA[328]), nicht aber Maltose.

Differentialdiagnose.

a) Kulturelle Differentialdiagnose.

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, bilden die Dysenteriebazillen eine Gruppe sehr nahe miteinander verwandter Bakterienspecies. Von der Typhus-Coligruppe, in die die Dysenteriebazillen von einigen Autoren hineingerechnet werden, unterscheiden sie sich bereits durch sehr wichtige morphologische Merkmale, ihre erheblich plumpere Gestalt und das Fehlen von Geißeln. Trotz mancher Ähnlichkeiten ihrer Kulturen ist es deshalb meines Erachtens nicht angängig, die Dysenteriebazillen als eine Unterabteilung der Typhus-Coligruppe anzureihen, sie bilden vielmehr eine selbständige und jener gleichwertige Gruppe.

Große Schwierigkeiten stellten sich anfangs der Unterscheidung der verschiedenen Ruhrerreger untereinander entgegen.

Wenngleich ja der Shiga-Kruse-Bacillus im allgemeinen etwas plumper erscheint als die giftarmen Typen, so ist der Unterschied in der Gestalt doch kein so markanter, daß darauf ein differentialdiagnostischer Schluß sich aufbauen ließe. Auch bei der Züchtung auf unseren gebräuchlichen Nährböden treten schärfere kulturelle Unterschiede zwischen den einzelnen Typen der Ruhrbazillen nicht hervor, so daß auch durch sie eine Differenzierung nicht erzielt werden kann. Immerhin ist die Bildung von gezackten Kolonien, die (in Stuhlausstrichen) den Lackmus-Laktoseagar rötlichviolett erscheinen lassen, für den Bac. Y charakteristisch und der Nachweis von Indol in wenige Tage alten Bouillon- und Peptonwasserkulturen läßt ohne weiteres den Shiga-Kruse-Bacillus ausschließen.

Sichere Schlüsse läßt aber das Verhalten der verschiedenen Ruhrbazillen gegenüber verschiedenen Kohlehydraten zu, die zu lackmushaltigen Nährböden hinzugefügt werden (LENTZ[229], HISS & RUSSEL[157]). v. DRIGALSKI & CONRADI[361] hatten gesehen, daß der Lackmus-Mannitagar eine Differenzierung des Typhusbacillus und des Shiga-Kruse-Bacillus gestattet, da der Typhusbacillus den Nährboden durch Säurebildung rötet, während der Shiga-Kruse-Bacillus ihn unverändert läßt.

LENTZ[229] hat dann das Verhalten der verschiedenen Ruhr- und ruhrähnlichen Bazillen gegenüber verschiedenen zu Lackmusagar gefügten Kohlehydraten systematisch geprüft und im Lackmus-Mannit- und Maltoseagar Nährböden gefunden, die mit Sicherheit eine kulturelle Differenzierung der Stämme Shiga-Kruse, Flexner und Strong ermöglichen.

Fast gleichzeitig und unabhängig von LENTZ empfahlen auch HISS & RUSSEL[157] eine Mannit-Lackmus-Peptonlösung (1% Pepton, 1% Mannit, 6% Lackmuslösung, 1000 aq.) zur Ruhrdifferenzierung. HISS[156] fand dann noch in der Saccharose-Lackmuslösung einen weiteren Nährboden zur Unterscheidung der Bac. Y und Strong.

Die Unterschiede im Wachstum der verschiedenen Ruhrbazillen auf mit diesen verschiedenen Kohlehydraten versetztem Lackmusagar gibt die folgende Tabelle wieder.

Lackmusagar mit Zusatz von	erscheint in der Kultur des Bacillus			
	Shiga-Kruse	Y	Flexner	Strong
Mannit	blau	rot	rot	rot
Maltose	blau	blau	rot	blau
Saccharose	blau	blau	blau	rot

HISS[156] und SHIGA[332] geben an, daß der Flexner-Bacillus auch Saccharose unter Säurebildung vergäre; andere Untersucher[231, 233] haben dies aber nicht bestätigen können.

LENTZ[229] empfahl zunächst die Prüfung der Bazillen mit diesen Agarsorten in Stichkulturen im Röhrchen vorzunehmen. Da der Farbenumschlag hier aber erst in 48 Stunden deutlich erkennbar ist, ging er später[231] zu der von ihm schon bei der Ausarbeitung des Verfahrens teilweise angewandten Methode des Agaroberflächenausstrichs in Petrischalen über. Bei diesem Verfahren tritt der Farbenumschlag schon in 24 Stunden ein.

Das Prinzip der Differenzierung der Ruhrbazillen durch kohlehydrathaltige Lackmusnährböden ist in anderer Weise gleichzeitig und unabhängig voneinander von DÖRR[86] und HETSCH[149] modifiziert worden. Beide gingen von den BARSIEKOWschen Zucker-Nutroselösungen aus; während indessen DÖRR einfach statt des Milch- bzw. Traubenzuckers 1% Mannit hinzufügte, fand HETSCH, daß man zweckmäßig 2% Mannit bzw. 2,5% Maltose verwenden muß, um eine prompte und einwandfreie Reaktion zu erhalten.

Die Mannitnährböden läßt der Shiga-Kruse-Bacillus unverändert, während er die Maltoselösung leicht säuert. Der Flexner-Bacillus ruft in beiden starke Säuerung und Koagulation hervor, während der Bacillus Y (Pseudodysenterie Kruse) und der STRONGsche Bacillus den Mannitnährboden stark, die Maltoselösung schwach rötet, ohne die Nutrose zu koagulieren. In beiden Lösungen wird durch den Y-Bacillus mehr Säure gebildet als durch den STRONGschen Stamm, wie HETSCH durch Titration seiner Kulturen mit $1/_{50}$-Normalnatronlauge feststellte.

In ähnlicher Weise stellten sich JEHLE & CHARLETON[166] flüssige Differentialnährböden her, indem sie statt der Nutroselösung ein Gemisch von einem Teil Rinderserum und drei Teilen Wasser verwandten. Auch das Serumeiweiß wird durch den Bacillus Flexner koaguliert, durch den SHIGA-KRUSEschen Bacillus dagegen nicht.

Wie wichtig es in der Tat ist, bei Verwendung dieser flüssigen Differentialnährböden einerseits die Menge des Kohlehydrats zweckentsprechend zu wählen, andererseits die Beobachtungszeit richtig zu be-

messen, zeigen die neueren Arbeiten von Shiga[328–330, 332] und Ohno[275], die beide nach dem Vorgang von Hiss 1 proz. Peptonlösung verwandten, der sie 1 % des Kohlehydrats und 6 % Lackmuslösung zufügten. Shiga fand unter einer großen Zahl von verschiedenen Ruhrbazillenstämmen einige, die sich im übrigen, besonders auch in den Immunitätsreaktionen, dem Flexner-Bacillus sehr ähnlich verhielten, welche die Mannitlösung in den ersten 24 Stunden röteten, dann aber diesen Farbenton bis zum 4. Tage in Blau umschlagen ließen. Shiga trennt auf Grund dieses Verhaltens diese Stämme vom Flexner-Typ ab und sieht in ihnen einen neuen Typus, den er als fünften den bisher bekannten vier Ruhrarten anfügt, und das, trotzdem er selbst betont, daß die Rötung der Nährlösung auf einer Zersetzung des Mannits, der spätere Umschlag des Farbentones in Blau dagegen auf einer nachträglichen Zersetzung des in der Nährlösung enthaltenen Peptons beruht, und trotzdem er selbst sah, daß die Stämme diese letztere Fähigkeit, den Nährboden nachträglich noch zu alkalisieren, bei längerer Fortzüchtung vollständig verloren. Hätte Shiga, wie dies Hetsch[149] bereits empfohlen hatte, seinen Differentialnährlösungen größere Mengen der Kohlehydrate zugefügt, so wäre er wohl kaum zu jenem Trugschluß gekommen. Aber auch trotzdem ist es schwer verständlich, daß Shiga nicht erkannt haben sollte, daß es sich bei dieser abnorm stark ausgeprägten Avidität jener frisch aus dem Menschen gezüchteten Ruhrstämme zu den Peptonen der Nährlösung, die sich auch in einer besonders kräftigen und schnellen Bildung von Indol dokumentierte, lediglich um eine Betätigung ihres parasitären Charakters handelte, der mehr in den Hintergrund trat, nachdem die Stämme sich durch längere Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden mehr an ein saprophytisches Dasein gewöhnt hatten.

Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse offenbar bei dem Dysenteriebacillus Tuckahoe, der sich nach der Beschreibung von Park & Carey[279], die ihn isoliert hatten, dadurch auszeichnete, daß er Mannitnährböden unverändert ließ, aber stark Indol bildete, im übrigen aber wie ein Y-Stamm verhielt. Bei einer Nachprüfung, die Hiss[156] einige Monate später vornahm, vergor dieser Bacillus prompt Mannit und verhielt sich auch sonst genau wie ein Y-Bacillus, so daß ihn Hiss diesem Typus zuzählt.

Ohno beobachtete seine Kulturen 14 Tage lang und sah oft noch nach 5 Tagen und später Änderungen der Reaktion in ihnen. Auf diese Weise kam er zur Aufstellung von 15 Variationen des Ruhrbacillus. Prüfte er diese dann aber mittels der Agglutinationsreaktion, so kam er zu einer gänzlich anderen Gruppierung seiner Dysenteriestämme. Er kommt deshalb selbst, wie auch Shiga[332], zu dem Schluß, daß jene Klassifizierung nicht aufrecht erhalten werden kann.

Unsere biochemischen Reaktionen verlaufen eben nicht nach der Art rein chemischer Reaktionen, da es sich hier nicht um die Einwirkung zweier chemischer Reagenzien aufeinander handelt, sondern um den gleichzeitigen Ablauf von in dem Ausdruck ihrer Wirkung oft einander geradezu entgegen arbeitenden biologischen Vorgängen. Speziell in den Kulturen in den uns hier interessierenden Kohlehydratnährböden laufen nebeneinander her die Umsetzungen der Kohlehydrate und der im Nährboden enthaltenen Peptone und Albumosen. Die Spaltungsprodukte der ersteren haben zumeist sauren, die der letzteren in der Regel alkalischen Charakter. Je nachdem die Avidität des in das Kulturmedium eingesäten Bacteriums für das Kohlehydrat oder die Pep-

tone stärker ist, werden mehr saure oder alkalische Spaltungsprodukte frei und machen sich an der Rot- oder Blaufärbung des als Reagens im Nährboden enthaltenen Lackmusfarbstoffes kenntlich. Ist nun die eine Komponente des Nährbodens, z. B. das Kohlehydrat, in zu geringer Menge vorhanden, so kann nach seiner Erschöpfung die durch seine Spaltung bedingte, hier saure, Reaktion des Nährbodens durch die entgegengesetzte, hier alkalische, Reaktion der durch die Spaltung der anderen Komponente, der Peptone, entstandenen Produkte neutralisiert und schließlich ganz ersetzt werden. So liegen offenbar die Verhältnisse bei den erwähnten atypischen (Flexner-)Stämmen von SHIGA und den späten Reaktionen, die OHNO beobachtete.

Der normale Ablauf der Reaktionen in den Kohlehydrat-Lackmusnährböden kann aber auch dadurch gestört werden, daß die Avidität des zu untersuchenden Bacteriums gegenüber den beiden Komponenten des Nährbodens aus irgend welchen Gründen eine Änderung erfährt. Auch dies scheint bei den Dysenteriebazillen nicht ganz selten zu geschehen. So erwähnt HISS[157], daß drei längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Y-Stämme die Fähigkeit gewonnen hätten, Maltose zu vergären. Die gleiche Beobachtung hat Verf. an einer größeren Anzahl von Y-Stämmen und ebenso (nach mündlicher Mitteilung) auch KUTSCHER gemacht. Verf. besitzt außerdem einen jetzt 7 Jahre lang fortgezüchteten Flexner-Stamm, welcher die Fähigkeit verloren hat, Maltose zu vergären. Durch die Immunitätsreaktionen ist er jedoch als einwandfreier Flexner-Typ ohne weiteres zu erkennen. Ähnliche Abweichungen vom normalen Verhalten sahen auch KRUSE[218, 222] und SHIGA[332] bei älteren Ruhrstämmen. TWORT[348] konnte eine derartige Änderung im Verhalten von Dysenteriebazillen gegenüber verschiedenen Kohlehydratarten auf künstlichem Wege herbeiführen dadurch, daß er sie lange Zeit in 1proz. Peptonlösungen fortzüchtete, denen er 2% verschiedener Zuckerarten hinzufügte; auf diese Weise konnte er je einen Kruse- und Flexner-Stamm so verändern, daß sie beide Saccharose, ersterer außerdem noch Laktose unter Säurebildung vergor. Ihre Agglutinabilität erfuhr dabei keine Änderung. Auch unter Leitung des Verf.s VON BERNHARD *) ausgeführte Untersuchungen ergaben, daß das Vermögen alter Ruhrstämme, Kohlehydrate zu vergären, willkürlich geändert werden kann. Dabei zeigte sich auch, daß Stämme, die die Fähigkeit, bestimmte Kohlehydrate zu vergären, verloren hatten, diese bei geänderter Versuchsanordnung wiedergewannen.

Alle diese Beobachtungen beweisen, daß länger fortgezüchtete Ruhrbazillen ihr Verhalten gegenüber Kohlehydraten leicht ändern und sich in diesem Punkte besonders veränderten Lebensbedingungen anpassen können. Es ist dies aber kein Grund, an der Zuverlässigkeit der Kohlehydrat-Lackmusnährböden für die Differenzierung frisch aus menschlichen Fäces isolierter Ruhrbazillen zu zweifeln, wozu KRUSE[222] und SHIGA[332] zu neigen scheinen. Es handelt sich hier, wie die erwähnten Untersuchungen von BERNHARD ergaben, lediglich um eine Alterserscheinung lange künstlich fortgezüchteter Stämme, während frisch isolierte Ruhrbazillen die typischen Reaktionen stets einwandfrei geben.

Wie erwähnt, sehe ich in dem eben beschriebenen Verhalten alter Ruhrkulturen lediglich den Ausdruck einer großen Anpassungsfähigkeit an bestimmte

*) Noch nicht veröffentlicht.

Ernährungsbedingungen. Dagegen glaubt R. Müller[256] eine echte Mutation bei einem Ruhrbacillus beobachtet zu haben. Er züchtete einen Flexner-Bacillus auf einem Endoagar, dem er statt des Milchzuckers Isodulcit hinzugefügt hatte. Während die Mehrzahl der aufgegangenen Kolonien die gewöhnliche flache Form zeigten und den Agar unverändert ließen, bildeten einige Kolonien Knöpfe und färbten den Agar gleichzeitig rot. Impfte er von letzteren Kolonien ab, so gewann er Kulturen, die nun dauernd die Eigenschaft behielten, Isodulcit zu zersetzen und auf Isodulcit-Endoagar in knopfförmigen Kolonien zu wachsen; im übrigen zeigten sie jedoch alle Charakteristika der Flexner-Bazillen. Müller sieht in jenem eigentümlichen Verhalten eine echte Mutation.

Weitere kulturelle Differenzierungsverfahren sind von de Blasi[29] und Andrado[6] angegeben worden.

de Blasi sah, daß in mit Anilinfarben versetzten Agarnährböden der Flexner-Bacillus Methylenblau und Vesuvin energisch, Saffranin und Chrysoidin langsam entfärbt, während der Shiga-Kruse-Typus nur die beiden erstgenannten Farbstoffe in geringem Grade reduziert. Er bestätigte ferner die Angabe von Klopstock[186], daß in einem je 1% Trauben- und Milchzucker enthaltenden Barsiekow-Nährboden der Shiga-Bacillus nur schwache Säuerung, der Flexner-Bacillus dagegen starke Säurebildung und Koagulation hervorruft. Klopstocks wie de Blasis Angaben beruhen wahrscheinlich auf der Prüfung des Verfahrens an einer nur kleinen Anzahl von Dysenteriestämmen; Bernhard*), der unter Leitung des Verf.s an einer größeren Anzahl von Stämmen der verschiedenen Ruhrbazillentypen das Verfahren nachprüfte, sah, daß weder die Rötung noch die Koagulation der Nährlösung durch einen der Typen in ganz konstanter Weise erzeugt wird, so daß uns die Klopstocksche Lösung zu einer Differenzierung der Ruhrbazillen nicht geeignet erscheint.

Andrado[6] empfiehlt zur Differenzierung der Ruhrbazillen Dunhams Peptonlösung mit einem Zusatz von 2% saurem Fuchsin und 6% Glyzerin. Durch Neutralisieren mit Kali causticum wird der Nährboden entfärbt; die geringsten Spuren Säure lassen die rote Farbe wieder auftreten. Der Shiga-Kruse- und der Flexner-Bacillus bilden in diesem Nährboden Säure, während der Bacillus Y dies nicht tun soll. Letztere Angabe erwies sich bei einer auf Veranlassung des Verf.s von Seitz*) ausgeführten Nachprüfung als unzutreffend.

b) Serumdiagnostische Differentialdiagnose.

Sehr wertvolle Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose der Ruhrbazillen bieten auch die serodiagnostischen Methoden, besonders die Agglutination mittels hochwertiger künstlicher spezifischer Sera. Kruse[213] konnte bereits mit einem an Hammeln gewonnenen künstlichen Ruhr-(Shiga-Kruse-) Serum die Verschiedenheit des von ihm gefundenen giftigen Ruhrbacillus und der von ihm als Erreger der Pseudodysenterie der Irren angesprochenen Bacterien nachweisen. Die ersten jedoch, die eine systematische Differenzierung der Ruhr- und ruhrähnlichen Bakterien durchführten, waren Martini & Lentz[246]; mit Hilfe eines Shiga-Kruse-Ziegen- und eines Flexner-Kaninchenserums erbrachten sie den Nachweis der Artverschiedenheit der Typen Shiga-Kruse, Flexner und Strong, die von früheren Untersuchern für identisch erklärt worden waren.

Die Entdeckung des Bacillus Y durch Hiss & Russel[157] machte uns dann mit der bisher einzig dastehenden Tatsache bekannt, daß zwei Bakterien, die sich kulturell sicher differenzieren lassen, einen so ähnlichen Rezeptorenapparat besitzen, daß es unter Umständen Schwierigkeiten

*) Bisher nicht veröffentlicht.

machen kann, sie mit Hilfe unserer serumdiagnostischen Methoden zu differenzieren. Zwar erhält man durch die Immunisierung von Kaninchen (die sich wegen der verhältnismäßig geringen Bildung von Nebenagglutininen hierzu am besten eignen) mit dem Bacillus Y Sera, welche normal agglutinable Y-Stämme nicht unbeträchtlich höher agglutinieren als Flexner-Stämme, doch trifft man gerade beim Y-Typus nicht selten recht schwer agglutinable Stämme an (LENTZ[231], HILGERMANN[153]), welche erst nach vielen Überimpfungen auf künstliche Nährböden eine etwas bessere Agglutinabilität erreichen, so daß ihre Differenzierung durch die Agglutination erst verhältnismäßig spät möglich wird. Flexner-Immunsera agglutinieren indessen häufig beide Typen in gleicher Weise bis zur Titergrenze (LENTZ[231], LIEFMANN & NIETER[233], HÄNDEL[144]), so daß solche Sera zu einer exakten Differenzierung der beiden Typen nicht verwendbar sind. SHIGA[332], dem eine größere Anzahl von Flexner-Stämmen zur Verfügung stand, erhielt indessen auch mit diesem Typ Immunsera, welche ganz einwandfreie Resultate gaben. Nach seinen Untersuchungen stehen sich aber die Typen Y und Strong so außerordentlich nahe, daß es Schwierigkeiten machen kann, sie durch die Agglutinationsmethode zu trennen.

Auch bei Anwendung der Absorptionsmethode (CASTELLANIscher Versuch) zeigte es sich, daß die Typen Flexner und Y sich gegenseitig vertreten können und aus homologen und heterologen Immunseris einen großen Teil der für den anderen Typus spezifischen Agglutinine zu beseitigen vermögen (PARK[277, 278, 282], HÄNDEL[144]).

Wenn hierbei auch vereinzelte Unterschiede in der Erschöpfung eines Serums an bestimmten Agglutininen hervorgetreten sind, so genügen diese, zumal bei der Unsicherheit der Resultate, die der CASTELLANIsche Versuch nach den Untersuchungen von POSSELT & v. SAGASSER[291], KNOX & SHORER[191], sowie LÜDKE[239] bei Ruhrbazillen gibt, nicht, um auf sie differentialdiagnostische Schlüsse aufzubauen; sie erklären sich zum Teil schon aus der verschiedenen Agglutinabilität und dem verschiedenen Bindungsvermögen, die beim Bacillus Y ganz ausgesprochen sind, aber auch beim Flexner-Bacillus vorhanden sein dürften, ganz abgesehen davon, daß der CASTELLANIsche Versuch noch mit einer ganzen Reihe weiterer Fehlerquellen arbeitet, die durch die Kompliziertheit der Methode bedingt sind.

PARK & COLLINS[280] sowie MARSHALL & KNOX[215] sahen, daß Flexner-Bazillen, die sie in Bouillon züchteten, der sie 15% Flexner-Immunsera zugesetzt hatten, ihre Agglutinabilität und gleichzeitig auch ihre Fähigkeit verloren hatten, aus einem Flexner-Serum die spezifischen Agglutinine zu entfernen.

Nichtsdestoweniger hat KRUSE[218, 222] auf den CASTELLANIschen Versuch eine Differentialdiagnostik der giftarmen Ruhrbazillen aufgebaut und so den Typus Y in sechs verschiedene Arten geteilt. Vom FLEXNER- und STRONGschen Bacillus stand ihm nur je ein Stamm zur Verfügung, so daß er diese als besondere und in sich geschlossene Arten anerkennt. Er bezeichnet die verschiedenen Arten der giftarmen Dysenteriebazillen mit den lateinischen Buchstaben A—G. Der Flexner-Bacillus hat dabei den Buchstaben B erhalten, während der STRONGsche Bacillus keinen Buchstaben erhalten hat, sondern unter seinem Namen geführt wird. Das früher von KRUSE als »Bacillus der Pseudodysenterie der Irren« bezeichnete Bacterium reiht er nebst den von JÜRGENS in Gruppe und von LENTZ in Saarbrücken gefundenen in seine Gruppe A, den HISS-

Russelschen Y-Bacillus in seine Gruppe D ein. Ganz einwandfrei scheinen Kruses Absorptionsversuche auch nicht verlaufen zu sein, denn er erwähnt mehrfach in seinen Arbeiten, daß einzelne Resultate ganz anders, wie erwartet wurde, ausgefallen seien; er glaubt aber, daß in diesen Fällen Versuchsfehler an dem unstimmigen Resultat schuld waren.

Daß es in der Tat außerordentliche Schwierigkeiten bereitet, einen zu der Gruppe der giftarmen Ruhrbazillen gehörigen Dysenterieerreger mittels der Absorptionsmethode in eine der Kruseschen Gruppen einzureihen, beweist die jüngste Mitteilung von Lösener[235]. Dieser fand in Königsberg i. Pr. einen Ruhrbacillus, der sich kulturell genau wie ein Y-Stäbchen verhielt und auch von einem Y-Serum vom Titer 1 : 10000 bis zur Verdünnung 1 : 5000 agglutiniert wurde. Da es Lösener aber mittels des Castellanischen Versuchs nicht gelang, die Zugehörigkeit dieses Bacteriums zu einer der Gruppen Kruses nachzuweisen, so sieht er in ihm, sich der Kruseschen Einteilung anschließend, eine neue Art und bezeichnet es als »Pseudodysenterie Königsberg«.

Auch ein vom Verf. jüngst aus einem Dysenteriedarm gezüchteter Y-Bacillus, der anfangs schwer agglutinabel war, nach einigen Weiterimpfungen aber eine gute Agglutinabilität gegen Y-Serum erlangte $\left(\frac{1:\ 2000^{*)}}{1:10000}\right)$, war durch die Absorptionsmethode in keine der von Kruse aufgestellten Gruppen einzureihen und müßte, wollten wir den Castellanischen Versuch als Kriterium für die Ruhrdiagnostik annehmen, als ein neuer Typ den übrigen angereiht werden. Wir würden also, wie diese beiden Beispiele zeigen, bald dahin kommen, daß sich selbst die besten Kenner der Ruhrbazillen in der Unmenge von Untergruppen nicht mehr zurechtfinden könnten. Zu einer derartigen Komplizierung der Ruhrdiagnostik liegt aber meines Erachtens nicht der geringste Grund vor.

In anderer Weise suchte Collins[54] sich die Absorption der spezifischen Agglutinine zunutze zu machen. Sie stellte mit je einem Stamm vom Shiga-Kruse-, Flexner- und Y-Typus ein polyvalentes Serum her, absorbierte aus ihm mit zwei der Stämme die für sie spezifischen Agglutinine und erhielt so ein Serum, das nur für den dritten Typus spezifische Agglutinine enthält. Eine Bestätigung ihrer Angaben von anderer Seite liegt zurzeit noch nicht vor.

Nach den Angaben von Händel[144] sollen auch die Komplementablenkungsmethode und das Verhalten dieser Typen gegenüber den bakteriotropen Substanzen der spezifischen Immunsera sich zur Differenzierung der beiden Bakterienarten eignen. Händel fand nämlich, daß bei derartigen Prüfungen zwar auch eine Beeinflussung der beiden von ihm geprüften Stämme durch das heterologe Serum zu erkennen ist, daß diese aber doch ganz erheblich hinter der Wirkung des homologen Serums zurückbleibt, so daß sie kaum störend ins Gewicht fällt. M. Wassermann sowie Ritter**), die auf Veranlassung des Verf.s die Angaben Händels nachprüften, sahen indessen bei Verwendung mehrerer Stämme jeder der beiden Ruhrtypen, daß auch diese beiden Methoden wegen der sehr wechselnden Beeinflussung sowohl der homologen als auch der heterologen Stämme sich nicht zur Differentialdiagnose eignen;

---

*) Der Zähler dieses Bruches gibt die Agglutinabilität des geprüften Stammes, der Nenner den Titer des Testserums gegen den zur Serumbereitung benutzten Stamm an.

**) Noch nicht veröffentlicht.

zu dem gleichen Resultat kamen bezüglich der Komplementbindungsmethode auch Kolle, Heller & de Mestral[193].

Wo also die Agglutinationsreaktion nicht genügt, den Flexner- und Y-Bacillus mit Sicherheit zu differenzieren, werden wir die kulturellen Methoden, die ja bei frisch gezüchteten Stämmen ganz eindeutige Resultate geben, in erster Linie zur Entscheidung über die Zugehörigkeit eines Ruhrstammes zu einem der beiden Typen heranziehen müssen.

Tierversuche, Toxine.

Von den verschiedensten Seiten ist der Versuch gemacht worden, Dysenterie durch Verfüttern von Bazillen auf Tiere zu übertragen, in der Regel mit negativem Erfolg. Zwar gelang es Shiga[323] durch Einbringen einer ganzen Kultur des von ihm entdeckten Bacillus per os bei einer jungen Katze und einem jungen Hunde schleimig-diarrhoische Entleerungen hervorzurufen, aus denen er die Ruhrbazillen wieder züchten konnte; es fehlten bei den Tieren indessen die typischen patholologisch-anatomischen Darmveränderungen. Ebenso konnte Flexner[116] durch Einverleiben seines Bacillus per os bei Hunden nur Enteritis erzeugen. Dagegen berichtet Firth[110], daß es ihm gelungen sei, bei Affen von der Gattung Rhesus durch Verfüttern von Shiga-Kruse-Kultur echte Dysenterie hervorzurufen; bei anderen Tieren schlugen gleichartige Versuche vollkommen fehl. Auch Conradi[361] hatte bei Hunden, Katzen und Kaninchen gänzlich negative Resultate und Kazarinow[174] konnte Kaninchen sogar fünf ganze Agarkulturen lebender Shiga-Kruse-Bazillen in den Magen bringen, ohne daß die Tiere erkrankten; erst wenn er bei einem Kaninchen, das 2 Tage gehungert hatte, den Magensaft neutralisierte und ihm pro 200 g Gewicht 1 g Opiumtinktur intraabdominal injizierte, gelang es ihm, durch Einbringen von sechs lebenden Kulturen des Shiga-Kruse-Bacillus in den Magen bei dem Tiere eine tödliche Krankheit zu erzeugen, die nach den klinischen Erscheinungen und dem pathologisch-anatomischen Befund mit der menschlichen Dysenterie annähernd übereinstimmte. Wir dürfen also annehmen, daß Tiere, vielleicht mit Ausnahme von Affen, gegen die natürliche Infektion mit Ruhrbazillen refraktär sind.

Sehr empfindlich sind dagegen Tiere gegen die subkutane, intraperitoneale und intravenöse Injektion lebender und abgetöteter Ruhrbazillen. Nach der Injektion genügend großer Dosen lebender Kultur gehen die Tiere akut unter Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, Durchfällen, z. T. mit Blut und Schleim gemischt, und rapidem Temperatursturz zugrunde und man findet außer Hyperämie der Lungen und Nieren eine diffuse Hyperämie des ganzen Darmtraktus, auch des Dünndarmes mit Schwellung der Schleimhaut und der Peyerschen Plaques. Es gelingt dabei, sowohl aus dem dünnflüssigen Inhalt des Dünndarmes, wie auch aus dem Blute und den inneren Organen der Tiere die Ruhrbazillen zu züchten. Dies gilt sowohl vom Shiga-Kruse-Typus[361, 350, 332], wie auch vom Typus Flexner[361], Strong[361] und Y[154]. Wenn Shiga[332] berichtet, daß er den Shiga-Kruse-Typus bei seinen Versuchstieren zwar in allen Organen, nicht aber in der Milz gefunden habe, so stehen dem die Befunde von Pfuhl und seinen Mitarbeitern[361] entgegen, die die injizierten Bazillen stets auch aus der Milz der der Infektion erlegenen Tiere züchten konnten.

Wird die Injektionsdosis kleiner gewählt, so daß die Tiere erst nach mehrtägiger Krankheit eingehen, so gelingt es in der Regel nicht, die Ruhrbazillen im Darminhalt, dem Blut und den inneren Organen der Tiere nachzuweisen (KRAUS & DÖRR[205, 207], DÖRR[89, 91, 93]). Es kommt in solchen Fällen infolge des protrahierten Krankheitsverlaufes aber zu stärkeren Veränderungen, entzündlicher Verdickung der Darmschleimhaut, Verschorfung und selbst Nekrose des Epithels mit Geschwürsbildung im Dickdarm (CONRADI[361], VAILLARD & DOPTER[350], RACZYNSKI[293]), im Cöcum (DÖRR[89, 91, 93], KRAUS & DÖRR[205, 207])*) und nach des Verfs. Erfahrungen vor allem in den ersten zwei Dritteln des Processus vermiformis, so daß in manchen Fällen ein Bild vorgetäuscht werden kann, wie es die menschliche Dysenterie darbietet. In einigen Fällen fand Verf. auch Nekrosen und Hämorrhagien im Dünndarm und Magen, ein Befund, den neuerdings auch SCHOTTELIUS[318] erwähnt. Stets ist die Blase ad maximum gefüllt, was SCHOTTELIUS auf eine Lähmung des Musculus detrusor vesicae zurückführt. Da aber die gleichen Veränderungen auch nach der Injektion abgetöteter Ruhrbazillen sowie bakterienfreier Filtrate von Kulturen und Autolysaten des giftigen Typs auftreten können, so müssen wir diese Veränderungen als einen Ausdruck der Giftwirkung der in den Ruhrbazillen enthaltenen Endotoxine bzw. beim Shiga-Kruse-Bacillus der von den Bazillen produzierten löslichen Gifte (s. u.) ansehen, zumal bisher der Nachweis von Ruhrbazillen in der Tiefe derartiger geschwürig veränderter Darmpartien nicht erbracht ist.

VAILLARD & DOPTER[350] glauben zwar, in den Schnitten solcher Darmgeschwüre Ruhrbazillen nachgewiesen und somit als erste den Beweis erbracht zu haben, daß es auch beim Tier gelingt, durch intravenöse Injektion lebender Ruhrbazillen echte Dysenterie zu erzeugen. Da sie aber ihre Behauptung nicht durch die kulturelle Identifizierung der von ihnen gesehenen Bakterien gestützt haben, so darf ihnen mit KRAUS & DÖRR[207] der Einwand gemacht werden, daß sie in ihren Schnitten nicht Ruhrbazillen, sondern Bact. coli gesehen haben, das erst sekundär in die geschwürig veränderte Darmschleimhaut eingedrungen war. An demselben Mangel leidet die Arbeit RACZYŃSKIS[293], welcher berichtet, daß es ihm gelungen sei, durch subkutane Injektion von lebender Shiga-Kruse-Kultur bei Hunden und Kaninchen Darmveränderungen hervorzurufen, welche denen bei menschlicher Dysenterie durchaus ensprachen.

Weitaus die stärkste Wirkung lassen bei den Tierversuchen die Shiga-Kruse-Bazillen erkennen. Von lebender Kultur genügt hier $^1/_{100}$ Öse, um mit Sicherheit weiße Mäuse bei subkutaner und oft schon $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ Öse, um Kaninchen von $1^1/_2$—2 kg bei intravenöser Injektion zu töten. Dagegen sind Meerschweinchen gegen diesen Typ verhältnismäßig resistent, und es ist mindestens $^1/_3$ Öse lebender Kultur nötig, um ein Tier von 200 g bei intraperitonealer Injektion mit Sicherheit zu töten. Von abgetöteter Kultur vertragen Meerschweinchen subkutan und intraperitoneal $^1/_2$ Öse, während Kaninchen bei subkutaner Injektion schon $^1/_3$ Öse, bei intravenöser Impfung $^1/_{10}$ Öse zum Opfer fallen. Auch größere Tiere, Ziegen, Esel und Pferde sind nach den Erfahrungen KRUSES[215], SHIGAS[332], GAYS[129] und des Verf.s gegen den Shiga-Kruse-Bacillus außerordentlich empfindlich. Nach den Untersuchungen GAYS

*) Nach den Abbildungen, die DÖRR[91, 93] gibt, scheint es allerdings, als ob er die Bezeichnung »Cöcum« inkorrekterweise für den Anfangsteil des Processus vermiformis, die Bezeichnung »Appendix« nur für dessen Endteil gebraucht. Es würden danach die Befunde von DÖRR mit denen des Verf.s übereinstimmen.

reagieren Pferde auf den vierten Teil der für Meerschweinchen eben tödlichen Dosis abgetöteter Kultur mit hoher Temperatursteigerung, allgemeiner Prostration, Unfähigkeit, sich zu bewegen, und stertoröser Atmung.

Gegen die Injektion von Kultur der giftarmen Ruhrbazillen sind Tiere im allgemeinen sehr viel weniger empfindlich. Zwar konnte HILGERMANN[153] eine weiße Maus durch subkutane Impfung mit $^1/_{100}$ Öse lebender Y-Kultur in 24 Stunden töten, doch vertragen Kaninchen vom Flexner- und Y-Bacillus $^1/_2$ Öse lebender Kultur intravenös, während Meerschweinchen erst nach intraperitonealer Injektion von zwei bis fünf Ösen lebender und von ein bis zwei ganzen abgetöteten Schrägagarkulturen der drei giftarmen Typen eingehen. Dagegen sind nach den Erfahrungen SHIGAS[332] Pferde auch gegen die Injektion dieser Bazillen auffallend empfindlich, so daß man bei der Immunisierung von Pferden auch mit diesen Typen außerordentlich vorsichtig zu Werke gehen muß, um keine Verluste zu erleiden.

DI DONNA[70] will durch Meerschweinchenpassage die Virulenz des Shiga-Kruse- und des Flexner-Bacillus abgeschwächt, durch Kaninchenpassage dagegen gesteigert haben.

Wie bereits hervorgehoben, sind es in erster Linie, wenn nicht lediglich die Bakteriengifte, welche die in den vorgehend erwähnten Tierversuchen beschriebenen klinischen Symptome und Organveränderungen hervorrufen. Es stimmt das ganz gut mit den Erfahrungen überein, welche wir bei der menschlichen Dysenterie gemacht haben. Wir wissen, daß hier wie bei den anderen toxämischen Infektionskrankheiten des Menschen, der Diphtherie, dem Tetanus, der Cholera, die Krankheitserreger sich nur an umschriebener Stelle des Prädilektionsorgans, in unserem Falle der Schleimhaut des Mastdarmes ansiedeln, höchstens noch bis zu den dazugehörigen regionären Lymphdrüsen verschleppt werden, daß aber ihre Gifte in den Lymph- und Blutkreislauf aufgenommen werden und nun zu einer Vergiftung des Körpers mit ihren an den verschiedensten Organen sich äußernden Folgeerscheinungen führen, ganz im Gegensatz zu den Erregern der bakteriämischen (septikämischen) Infektionskrankheiten, der Strepto- und Staphylokokkensepsis, der Pest, dem Typhus und Paratyphus, vielleicht auch der Pneumonie, welche durch die lymphatischen Apparate der die Infektion vermittelnden Organe in den allgemeinen Lymph- und Blutkreislauf eingeführt werden und sich in allen lymphatischen (blutbildenden) Organen des menschlichen Körpers ansiedeln und vermehren können.

Die ersten, denen es gelang, das giftige Prinzip der Ruhrbazillen frei von der Bakterienzelle und in dosierbarer Form zu gewinnen, waren CONRADI[55] sowie NEISSER & SHIGA[266]. CONRADI nahm 24stündige Shiga-Kruse-Agarkultur mit Kochsalzlösung auf und unterwarf sie für 24—48 Stunden im Brutofen der Autolyse; sodann filtrierte er durch Berkefeldkerzen und engte das Filtrat im Vacuum bei 35° C auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volumens ein. Nach intravenöser Injektion von 0,1 ccm des so präparierten Filtrats gingen Kaninchen von $2^1/_2$—3 kg Gewicht in 48 Stunden ein. Die klinischen Erscheinungen sowie der Sektionsbefund waren dieselben wie nach der Injektion von lebender Shiga-Kruse-Kultur; vier Kaninchen zeigten Darmgeschwüre.

In ähnlicher Weise gingen NEISSER & SHIGA vor. Sie schwemmten eine 24stündige Shiga-Kruse-Agarkultur in 10 ccm Kochsalzlösung auf, erhitzten die Aufschwemmung während 1 Stunde auf 60° C und hielten sie dann während 48 Stunden bei 37°; darauf filtrierten sie durch

Reichelkerze. Auch dieses Filtrat erwies sich Tieren gegenüber als giftig. Durch Alkohol- und Ätherzusatz konnten sie in dem Filtrat einen weißen kristallinischen Niederschlag erzeugen, der sich in Wasser wieder löste und im Tierversuch giftige Eigenschaften zeigte.

Nach derselben Methode stellten auch VAILLARD & DOPTER[350] gifthaltige Autolysate her, nur extrahierten sie die abgetöteten Kulturen nicht 2, sondern 20—40 Tage. Durch Dekantieren der Kulturflüssigkeit von den zu Boden gesunkenen Bakterien erhielten sie eine keimfreie, stark toxisch wirkende Lösung; ihr Autolysat tötete Kaninchen bei intravenöser Injektion in Dosen von 0,5 ccm. Wesentlich stärker wirkende Lösungen erhielten LÜDKE[240] sowie FLEXNER & SWEET[120], die sich genau an die Methode von NEISSER & SHIGA hielten; von den von ihnen gewonnenen Filtraten töteten bisweilen schon 0,01 ccm Kaninchen bei intravenöser Injektion.

LÜDKE[239] versuchte, auf dem von MACFADYEN angegebenen Wege das Ruhrtoxin zu gewinnen. Er schwemmte 24stündige Agarkultur mit wenig steriler Kochsalzlösung ab und trocknete diese Aufschwemmung im Vacuum bei Zimmertemperatur. Die resultierende blättrige Masse übergoß er im Mörser mit flüssiger Luft und zerrieb sie, bis mikroskopisch in der Masse kaum noch intakte Bazillen nachzuweisen waren. Das Pulver nahm er mit 20—40 ccm Kochsalzlösung auf und filtrierte durch eine Pukalkerze. Er erhielt so eine klare Lösung, von welcher 0,5—0,2 g, intravenös injiziert, ein 1500 g schweres Kaninchen in 24 Stunden tötete.

Auf einem etwas anderen Wege suchte BESREDKA[22] die in den Dysenteriebazillen enthaltenen Gifte (Endotoxine) zu gewinnen. Er nahm 16—18stündige Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung auf, tötete sie durch 1stündiges Erhitzen auf 60° C ab und trocknete im Vacuum. Sodann verrieb er 1 g der trockenen Bakteriensubstanz mit 0,3—0,45 g trockenen Kochsalzes im Achatmörser 1 Stunde lang zu einem feinen Pulver. Zu diesem fügte er unter fortwährendem Reiben tropfenweise 1—2 ccm Aq. dest., füllte in ein Reagenzglas über und setzte noch soviel Aq. dest. hinzu, daß die Konzentration physiologischer Kochsalzlösung erreicht wurde. Sodann schüttelte er die Mischung mehrmals und ließ sie bis zum nächsten Tage absetzen; alsdann zentrifugierte er scharf, bis alle Bazillenleiber aus der Flüssigkeit entfernt waren. Es restierte eine opaleszierende Flüssigkeit, von welcher $^1/_{80}$ ccm ein 1800 g schweres Kaninchen sowie weiße Ratten in 2 bis 3 Tagen tötete; weiße Mäuse wurden bei intraperitonealer Impfung bereits durch 0,0006—0,0003 ccm dieser Lösung in 48 Stunden getötet.

Es ist ohne weiteres klar, daß alle im vorstehenden beschriebenen Filtrate und Lösungen das Gift der Ruhrbazillen nicht in reiner Form enthalten, sondern vielmehr die Gesamtheit der im Bakterienleib enthaltenen Stoffe, vor allem also, wie dies BESREDKA auch hervorhebt, die Endotoxine der Ruhrbazillen.

Den Nachweis zu führen, daß die Ruhrbazillen aber nicht nur in ihrem Leibe giftig wirkende Substanzen enthalten, sondern auch Gifte an das Nährmedium abzugeben imstande sind, ist gleichzeitig ROSENTHAL[303, 305], TODD[314, 315] und KRAUS[201] gelungen. Die beiden ersteren konnten in Filtraten 3 bis 4 Wochen alter Kulturen des Shiga-Kruse-Bacillus in MARTINscher Bouillon, letzterer in Filtraten ebensolcher 10 bis 12tägiger Kulturen in stark alkalischer Bouillon giftig wirkende Substanzen nachweisen, die sich mit Ammoniumsulfat und auch mit

Alkohol fällen und so als trocknes Pulver gewinnen ließen. ROSENTHAL[303] erwies sich 0,1—0,3 seines Filtrates als tödliche Dosis für 2 kg schwere Kaninchen, während TODD mit 0,002 g des mittels Ammoniumsulfats ausgefällten trockenen Toxins ein Kaninchen von 1500 g töten konnte. Auch nach den Injektionen dieses gelösten Toxins treten bei den Versuchstieren dieselben klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen auf, wie nach der Injektion lebender oder abgetöteter Kultur bzw. der durch Autolyse gewonnenen Giftlösungen.

Die Angaben von ROSENTHAL, TODD und KRAUS wurden von FIRTH[110], KLEIN[184, 185], LÜDKE[240], VAILLARD & DOPTER[353], KOLLE[192—194], HELLER[147], NEUFELD[269] und SCHOTTELIUS[318] bestätigt und ausgebaut. Sie zeigten vor allem, daß nicht jeder Dysenteriestamm zur Gewinnung von löslichem Toxin geeignet ist, sondern daß diejenigen Stämme besonders starkes Toxin produzieren, die auf flüssigen Nährböden eine Kamhaut bilden, und daß für die Ausgiebigkeit der Toxinproduktion eine stark alkalische Reaktion des Nährmediums und Sauerstoffgegenwart ein Haupterfordernis ist. Eine Reaktion von 3‰ kristallisierter Soda über dem Lackmusneutralpunkt gab ihnen die besten Resultate. Nach den Untersuchungen von KOLLE, HELLER & DE MESTRAL[192] ist indessen die Toxinproduktion auf Nährböden von gewöhnlicher leicht alkalischer Reaktion ebenso ausgiebig wie auf solchen von hoher Alkaleszenz. DÖRR[93] erhielt auch dann eine starke Ausbeute an Toxin, wenn er die Ruhrbazillen in schwach alkalischer Bouillon züchtete, der er vor der letzten Sterilisierung pro Liter 20 g feinpulverisierter Kreide zugesetzt hatte. Notwendig ist auch die Gegenwart von Eiweiß bzw. Pepton im Nährmedium, denn in eiweißfreien Nährlösungen (nach USZINSKY) erhielt DÖRR[91] kein Toxin. Wie wichtig die Auswahl des Stammes ist, geht aus den Untersuchungen von KLEIN[185] hervor, der in der Regel in Bouillonkulturen des Shiga-Kruse-Typs nach 30 Tagen, bei einigen Stämmen aber schon nach 11—12, ja bei einem Stamme bereits nach 3 Tagen außerordentlich starke Toxinbildung nachweisen konnte.

KRAUS & DÖRR konnten das Toxin auch aus Agarkulturen des Shiga-Kruse-Bacillus dadurch gewinnen, daß sie 24stündige Kulturen 1 Stunde lang mit Kochsalzlösung extrahierten und den Extrakt durch Reichelkerze filtrierten. Die so gewonnene klare Lösung übte im Tierversuch genau dieselbe toxische Wirkung aus, wie die Bouillonkulturfiltrate. Nach den Untersuchungen von KOLLE, HELLER & DE MESTRAL[192] genügt schon ein 15 Minuten langes Waschen mit Kochsalzlösung, um das Gift aus Agarkulturen in Lösung zu bringen.

Die gleiche Wirkung lassen auch Extrakte erkennen, die nach der von BAIL für die Gewinnung der sogenannten Aggressine angegebenen Methodik — intraperitoneale Injektion lebender Kultur in das Meerschweinchenperitoneum und Filtration des dadurch erzeugten Peritonealexsudats — erzielt werden (KIKUCHI[179—182], FLEXNER & SWEET[120]).

KIKUCHI gewann nach dem Vorgange BAILS das Dysenterieaggressin in der Weise, daß er Meerschweinchen mit tödlichen Dosen lebender Ruhrbazillen intraperitoneal infizierte, das Peritonealexsudat durch Zentrifugieren von allen korpuskulären Elementen und der Hauptmasse der darin enthaltenen Bakterien befreite und dann durch Zusatz von Toluol sterilisierte. Die so erhaltene wasserklare sterile Flüssigkeit hatte die Eigenschaft, schon in kleinen Mengen die Wirksamkeit untertödlicher Dosen von Dysenteriebazillen wesentlich zu erhöhen, so daß Meerschweinchen sonst gänzlich unschädlichen Dosen lebender

Ruhrbazillen nun zum Opfer fielen. Da er sah, daß nach intraperitonealer Einspritzung von Aggressin und Ruhrbazillen eine Leukocytose, die durch Injektion von Ruhrbazillen allein in außerordentlicher Stärke ausgelöst wird, vollständig ausbleibt, glaubt er, daß die Wirksamkeit des Aggressins in erster Linie darauf beruht, daß es die Leukocytose hintan hält und so die gleichzeitig injizierten Bakterien instand setzt, sich zu vermehren und ihre deletäre Wirkung voll zu entfalten. Die Aggressine waren thermolabil, doch wurde ihre Wirkung durch $^1/_2$ stündiges Erwärmen auf 55—60° C. nur abgeschwächt, nicht gänzlich aufgehoben. Durch homologes bakterizides Immunserum wurde ihre Wirkung paralysiert. Mit Aggressin immunisierte Tiere gaben ein Serum, das die Wirkung des Aggressins aufhob, es zeigte außerdem aber auch agglutinierende, bakterizide und antitoxische Wirkung. Kikuchi konnte sowohl mit dem Shiga-Kruseschen als auch mit dem Flexnerschen Bacillus spezifische Aggressine gewinnen.

Kruse[218] bestätigt im allgemeinen die Angaben Kikuchis. Er sah, daß gänzlich ungiftige Mengen des Aggressins so wirkten, daß schon der 1000. Teil der einfach tödlichen Dosis lebender Ruhrbazillen genügte, um Meerschweinchen zu töten. Auch er konnte durch länger dauernde Erhitzung die Wirksamkeit des Aggressins nur abschwächen, nicht aufheben.

Zu gänzlich entgegengesetzten Resultaten kam dagegen Dörr[88]. Er stellte fest, daß bei der Verwendung größerer Reihen von Meerschweinchen die Versuche durchaus nicht so regelmäßig verlaufen, wie Kikuchi das schildert. Er sah dabei, daß ein Teil der Tiere schon untertödlichen Dosen der Bazillen zum Opfer fielen, während bei anderen eine sellbst an der Grenze der tödlichen Dosis stehende Bakterienmenge im Verein mit größeren Dosen des Aggressins nicht den Tod herbeiführten. Außerdem fand er, daß Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Injektion schon geringer Mengen von Toluol außerordentlich empfindlich sind. Er glaubt daher, daß die Resultate Kikuchis zum Teil auf einer besonderen Empfindlichkeit der von ihm verwandten Meerschweinchen gegen Dysenteriebazillen, zum Teil auf der Anwesenheit des zur Sterilisierung des Aggressins benutzen Toluols in der Aggressinlösung beruhen.

Auch die Beobachtung Lüdkes[240], daß auch eine Injektion von Dysenterietoxin (Autolysatfiltraten wie Bouillonkulturfiltraten) eine starke Verminderung der Leukocyten beim Versuchstier zur Folge hat, spricht in gewissem Sinne gegen die Annahme Kikuchis, daß in seinen Peritonealexsudaten besondere Körper (eben die hypothetischen Bailschen Aggressine) ihre Tätigkeit entfalten; sie lassen vielmehr die Deutung zu, daß die leukocytenhemmende Wirkung der sogenannten aggressinhaltigen Exsudate auf ihrem Gehalt an den aus den Dysenteriebazillen ausgelaugten giftigen Leibessubstanzen beruht.

In anderer Weise gelang es di Donna[70], aus den Ruhrbazillen eine giftig wirkende Substanz zu extrahieren. Da seine Versuche, Kaninchen mit abgetöteten oder lebenden Shiga-Kruse-Bazillen zu immunisieren, an der Giftigkeit der Bakterien scheiterten, suchte er nach der Methode von Lustig & Galeotti aus ihnen einen weniger giftig wirkenden Impfstoff zu gewinnen. Er nahm deshalb 3 Tage alte Agaroberflächenkulturen mit 1 proz. Natronlauge auf und extrahierte sie 3 Tage lang bei 37°. Sodann filtrierte er durch den Schleicherschen Filter und versetzte das Filtrat mit verdünnter Essigsäure; den dabei sich bildenden Niederschlag wusch er mit destilliertem Wasser und trocknete ihn im Vacuum über Schwefelsäure. Es restiert ein bräunliches Pulver, das in schwach alkalischem Wasser löslich ist. 0,12—0,15 g des Pulvers in

Lösung einem Kaninchen intravenös injiziert, hat den sofortigen Tod des Tieres unter Krämpfen zur Folge. Kleinere Mengen, 0,1—0,2, rufen auch noch starke Reaktionen hervor, ohne indessen die Tiere zu töten. DI DONNA sieht in dem Pulver ein Nukleo-Proteid.

Ebenfalls giftig wirkende nukleäre Substanzen gewann DI DONNA dadurch, daß er den bei der Bereitung des Nukleo-Proteids oder bei der Filtration 4 Wochen alter Ruhrbazillenkulturen gewonnenen Filterrückstand gründlich wusch, trocknete und fein pulverisierte. In Kochsalzlösung aufgenommen und Kaninchen intravenös injiziert, führte dieser lediglich die Bazillenleibersubstanz enthaltende Impfstoff den augenblicklichen Tod der Tiere durch Gerinnung des Blutes herbei. Gegen diese »nukleäre Substanz« konnte DI DONNA Tiere nicht immunisieren. Die Angaben DI DONNAS bedürfen noch der Nachprüfung.

Es gelingt also auf den verschiedensten Wegen, das toxische Prinzip der Ruhrbazillen in Lösung zu erhalten.

Bisher ist die Darstellung der Toxins nur bei dem Shiga-Kruse-Bacillus mit Sicherheit gelungen. Nur in ganz vereinzelten Fällen haben KRAUS & DÖRR[205], sowie KOLLE, HELLER & DE MASTRAL[192, 193] auch beim Flexner-Bacillus in Bouillonkulturfiltraten, letztere auch nach Waschen von Flexner-Agurkulturen in Kochsalzlösung im Waschwasser und nach 2tägigem Extrahieren von Agarkulturen mittels destillierten Wassers im Extrakt schwache Toxinwirkung nachweisen können; stets waren aber sehr große Mengen, 5,0 ccm des Filtrates bzw. des Waschwassers oder des Extrakts, nötig, um eine Vergiftung der Versuchstiere hervorzurufen.

Das Shiga-Kruse-Toxin ist gegenüber äußeren Einflüssen wenig empfindlich. Es läßt sich sowohl flüssig unter Toluol oder unter Luftabschluß, wie auch durch Ammoniumsulfat oder Alkohol ausgefällt in trockenem Zustand monate- und jahrelang aufbewahren, ohne an Wirksamkeit einzubüßen (ROSENTHAL[303], TODD[345], KRAUS & DÖRR[204, 89, 93], KLEIN[184], KOLLE, HELLER & DE MESTRAL[192, 193], SCHOTTELIUS[318]). SCHOTTELIUS sah aber, daß sowohl durch die Filtration des Bouillonkulturtoxins durch ein bakteriendichtes Filter wie auch durch die Ausfällung des Toxins mit Ammoniumsulfat oder Alkohol die Wirksamkeit des Toxins ganz erhebliche Einbuße erfährt. Er tötet deshalb die Bazillen in der Bouillon durch Zufügen von 0,5% Phenol ab, dekantiert nach 24 Stunden die toxinhaltige Bouillon von den sedimentierten Bazillen und bewahrt erstere unter Toluol auf. Das Toxin erträgt die Erwärmung auf 70° während 1 Stunde, ohne wesentliche Einbuße an seiner Toxizität zu erleiden, erst die längere Einwirkung höherer Temperaturen, 75 bis 80° C., schwächt es ab, Temperaturen von 81° C. und darüber zerstören es schnell (DÖRR[91, 93], KOLLE, HELLER & DE MESTRAL[192]). Ebenso schädigen es chemische Mittel nur wenig. Schwache Säuren tun seiner Wirksamkeit keinen Abbruch; erst die Einwirkung starker Mineralsäuren hebt sie auf, doch gelingt es, sie durch Neutralisieren der Säure bis zu einem gewissen Grade wiederherzustellen (DÖRR[92]). Weder Pepsin noch Trypsin übt einen schädigenden Einfluß auf das Toxin aus, dagegen hebt künstlicher Magensaft seine Wirkung in kurzer Zeit auf (FLEXNER & SWEET[129]). Vielleicht beruht hierauf die vollständige Unwirksamkeit des Toxins bei Kaninchen vom Digestionstraktus aus. Nach DÖRR[91] wäre hierfür aber auch eine direkte paralysierende Einwirkung des Dünndarmepithels des Kaninchens auf das Toxin verantwortlich zu machen. DÖRR fand nämlich, daß ein Gemisch des Dysenterietoxins mit einer Verreibung von Dünndarmschleimhaut des Kaninchens voll-

ständig ungiftig ist, während andere Organe nicht die Fähigkeit besitzen, Ruhrtoxinlösungen zu entgiften.

Nur das nach der MAC FADYENschen Methode bereitete Toxin scheint weniger haltbar zu sein, da es, wie LÜDKE[239] angibt, schon in wenigen Tagen erheblich an Wirksamkeit verliert.

Zur Prüfung des Ruhrtoxins empfehlen KRAUS & DÖRR[204, 206], sowie SCHOTTELIUS[318] in erster Linie Kaninchen zu verwenden, da diese Tiergattung ganz besonders empfindlich gegenüber diesem Gift ist und die Injektion in die Ohrvene des Kaninchens eine außerordentlich bequeme und sichere Applikation des Giftes gestattet. Weniger empfindlich sind nach ihren Untersuchungen Hunde, Affen, Ratten und Mäuse.

Dagegen empfehlen DOPTER[81, 82], SHIGA[330], sowie KOLLE, HELLER & DE MESTRAL[192, 193] weiße Mäuse zur Prüfung, die bei intraperitonealer Injektion auf das Ruhrtoxin viel prompter und gleichmäßiger reagieren als Kaninchen bei intravenöser Injektion.

Auch FLEXNER & SWEET[120] sowie HELLER[147] heben diese Unregelmäßigkeit in der Wirksamkeit des Ruhrtoxins gegenüber Kaninchen hervor.

Gänzlich refraktär sind dem gelösten Ruhrtoxin gegenüber Meerschweinchen. Da diese Tiere aber gegen die Injektion lebender oder abgetöteter Ruhrbazillen, wenn auch weniger als Kaninchen, empfindlich sind, nehmen KRAUS & DÖRR[204, 206], KRUSE[218, 222], KOLLE[192–194] und HELLER[147] an, daß in den Ruhrbazillen zwei verschiedene Gifte wirksam sind, einmal das lösliche Gift und zweitens ein mit der Bakterienzelle unlösbar verbundenes Endotoxin. KRAUS & DÖRR sowie KRUSE bezeichnen das erstere geradezu als »Kaninchengift«, das letztere als »Meerschweinchengift«. Das letztere besitzen nach KRUSE auch die giftarmen Typen der Ruhrbazillen, da auf die Injektion dieser Bakterien auch Meerschweinchen mit den typischen Erscheinungen reagieren.

Nach HELLERS[147] Ansicht verursachen die löslichen Gifte vorzugsweise nervöse Symptome, Lähmungen, Krämpfe und charakteristische Veränderungen im Zentralnervensystem, während die Endotoxine vorzugsweise die Darmstörungen, Durchfälle und entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut hervorrufen.

Auch DOPTER[74], DÖRR[91], FLEXNER & SWEET[120] und GUGGISBERGER[139] sehen in den von ihnen festgestellten Veränderungen im Zentralnervensystem ruhrvergifteter Tiere den Ausdruck einer Toxinwirkung.

DOPTER fand bei Kaninchen, die nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Shiga-Kruse-Kultur oder -Toxin an schweren Lähmungen der Extremitäten erkrankt waren, die ausgesprochenen Erscheinungen der Poliomyelitis anterior in der Cervical- und Dorsalanschwellung des Rückenmarkes, herdförmige Nekrose mit Degeneration der Ganglienzellen und mit Wucherung des Stützgewebes in der grauen Substanz der Vorderhörner. Spritzte er die Bazillen oder das Toxin in die Scheide großer Nerven, so bildete sich in 7 bis 8 Tagen eine typische Neuritis mit Schwund der Nervenfasern und Proliferation des interstitiellen Gewebes aus.

DÖRR sah wie DOPTER ausgedehnte Erweichungsherde im Zentralnervensystem seiner Versuchstiere.

FLEXNER & SWEET konnten bei ruhrvergifteten Tieren Blutungen im Gehirn und Rückenmark nachweisen.

GUGGISBERGER fand zwar das Gehirn ruhrvergifteter Kaninchen stets intakt, sah jedoch in den Vorderhörnern der Medulla oblongata und des Rücken-

markes zahlreiche Blutungen sowie hochgradige Degeneration der Ganglienzellen.

Ein lebhafter Streit ist in letzter Zeit über die Natur des Dysenterietoxins entbrannt. CONRADI[55], NEISSER & SHIGA[266], VAILLARD & DOPTER[351], FLEXNER & SWEET[120] sehen in den in ihren Autolysatfiltraten, ebenso LÜDKE[238, 239] in den nach der MAC FADYENschen Methode und BESREDKA[22] in den durch Zerreibung der Bakterien gewonnenen Lösungen enthaltenen Gifte Endotoxine. Dieser Gedanke ist nach der Art der Gewinnung dieser Gifte der nächstliegende, um so mehr, als die genannten Autoren feststellen konnten, daß mit ihren Giftlösungen immunisierte Tiere in ihrem Blutserum Agglutinine und bakterizide Substanzen in derselben Stärke enthielten, wie mit Vollbakterien immunisierte Tiere.

ROSENTHAL[305, 306], TODD[345], KLEIN[185], VAILLARD & DOPTER[353], LÜDKE[240] und DI DONNA[70] halten auch die in die Bouillonkulturfiltrate übergehenden löslichen Giftstoffe für Endotoxine und sehen in dem Vorgang des Übertrittes dieser Gifte in das flüssige Kulturmedium eine Auslaugung löslicher, in dem Bakterienprotoplasma enthaltener giftig wirkender Substanzen. Sie begründen diese Ansicht damit, daß 1. das gelöste Toxin erst in mehrere Tage alten Kulturen nachweisbar ist, in denen schon viele Bakterien abgestorben sind, 2. die nach der Injektion des gelösten Toxins auftretenden Erscheinungen bei den vergifteten Tieren genau dieselben sind wie die durch die Injektion von lebenden oder abgetöteten Vollbakterien oder von Autolysat- bzw. Extraktfiltraten ausgelösten, 3. ein durch die Immunisierung von Tieren mit Vollbakterien gewonnenes Serum schon in kleinen Mengen imstande ist, die Wirkung des gelösten Toxins zu paralysieren und 4. ein mit gelöstem Toxin hergestelltes antitoxisches Serum bezüglich seines Gehaltes an Agglutininen und bakteriziden Substanzen sich durchaus nicht von einem mittels Vollbakterien gewonnenen Serum unterscheidet. Auch R. PFEIFFER[288] hält die in Filtraten alter Ruhrkulturen nachgewiesenen Substanzen für Endotoxine, die durch Autolyse freigeworden und zum Teil in ihrer chemischen Konstitution stark verändert sind. Er läßt indessen die Möglichkeit offen, daß vereinzelt Ruhrstämme vorkommen, die echte Toxine sezernieren.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren halten KRAUS & DÖRR[207, 89, 203], sowie KOLLE[192–194], HELLER[147] und NEUFELD[269] das in Kulturfiltraten enthaltene wie auch das bei der kurzdauernden Extraktion von Agarkulturen mittels Kochsalslösung in diese übergehende Gift für ein echtes sezerniertes Toxin, da es schon in jungen Kulturen nachweisbar ist, einen ausgesprochen antigenen Charakter hat und durch sein homologes antitoxisches Serum nach dem EHRLICHschen Gesetz der Multipla neutralisiert wird. Von diesem Toxin unterscheiden sie streng das an die Bakterienzelle gebundene Endotoxin, das vom Bakterienleib erst durch länger dauernde Extraktion mit destilliertem Wasser oder durch Autolyse getrennt werden kann. Dieses Gift, das ebenfalls für Kaninchen, Mäuse, Hunde, Katzen, Ziegen und Pferde, im Gegensatz zum sezernierten Toxin aber auch für Meerschweinchen stark toxisch ist, beweist seinen Charakter als Endotoxin dadurch, daß es durch ein antitoxisches Dysenterieserum nicht nach dem Gesetz der Multipla, sondern erst durch sehr viel höhere Serumdosen neutralisiert wird. Nur in einem Punkt weichen diese Endotoxine von dem uns bekannten Verhalten anderer Endotoxine, der des Choleravibrio und des Typhusbacillus, ab: man kann mit den Ruhrendotoxinen antitoxische Sera gewinnen, die

auch das lösliche Ruhrtoxin, wenn auch nur in großen, nicht dem Gesetz der Multipla gehorchenden Dosen (Heller[147]) zu neutralisieren imstande sind. Kolle[191] erklärt dieses den bisherigen Erfahrungen widersprechende Verhalten der Ruhrendotoxine damit, daß sie die Summe der den Bakterienleib zusammensetzenden Protoplasmasubstanz darstellen, also auch eine gewisse Menge des löslichen Toxins enthalten müssen, das ja in der Bakterienzelle gebildet sein muß, ehe es von ihr ausgeschieden werden kann.

Einen weiteren Unterschied zwischen dem Ruhrtoxin und den Endotoxinen sehen Kraus & Dörr[209] darin, daß nach Injektion der letzteren, ebenso wie nach Impfung mit den Ruhrbazillen bei den Versuchstieren die Erscheinungen der Anaphylaxie ausgelöst werden können, während nach Injektion des Ruhrtoxins eine spezifische Überempfindlichkeit nicht auftritt.

Kruse[219] hält eine so strenge Scheidung zwischen löslichem Toxin und an die Bakterienzelle gebundenem Endotoxin für verfrüht. Seiner Ansicht nach ist es bisher nicht erwiesen, daß die löslichen (sogenannten echten) Toxine ausschließlich von den lebenden Bakterien sezerniert werden, noch daß die sogenannten Endotoxine nur durch Zugrundegehen der Bakterien frei werden. Bei seinen Untersuchungen über das Dysenterietoxin hat er gesehen, daß im Meerschweinchenperitoneum das für diese Tierart lediglich giftige Dysenterieendotoxin in großen Mengen aus den lebenden und sich lebhaft vermehrenden Bazillen frei wurde, ohne daß ein Absterben von Bazillen zu konstatieren war. Dieser letzteren Behauptung Kruses steht aber die vom Verf. (vgl. dieses Handbuch, Bd. II, S. 328) vielfach gemachte Beobachtung entgegen, daß bei normalen Meerschweinchen, auch wenn ihnen eine mehrfach tödliche Dosis lebender Shiga-Kruse-Kultur intraperitoneal injiziert worden war, stets zunächst eine erhebliche Verminderung und erst nach einiger Zeit eine enorme Vermehrung der injizierten Bakterien eintrat. Ergänzend kann ich hier mitteilen, daß diese Verminderung der Bakterien schon wenige Minuten nach ihrer Injektion eintrat, und daß sie außer durch eine lebhafte Phagocytose auch durch eine Auflösung der Bazillen bedingt war, wofür die im Peritonealexsudat vorhandenen Granula sprachen. Die Vermehrung der Bazillen war stets erst einige Stunden nach der Injektion deutlich zu erkennen, nahm dann aber schnell zu.

Gleichwohl kann aber Verf. Kruse darin nur zustimmen, daß es ihm noch nicht an der Zeit zu sein scheint, schon heute eine so scharfe Trennung zwischen löslichen Toxinen und Endotoxinen vorzunehmen. Die Untersuchungen über diese schwierige Frage sind nach langer Pause erst vor kurzem, nicht zuletzt durch die verdienstvollen Arbeiten der oben genannten Autoren, wieder in Fluß gekommen. Es harren aber noch so viele Einzelfragen der Beantwortung, daß es ratsamer erscheint, zunächst genügendes Tatsachenmaterial herbeizuschaffen, als die Lösung dieses doch mehr akademischen Teiles der ganzen Toxinfrage zu überstürzen. Die praktische Seite dieser Frage ist ja für die durch den Shiga-Kruse-Bacillus hervorgerufene Ruhr heute bereits durch die Gewinnung des antitoxischen Ruhrserums in allgemein anerkannter Weise gelöst worden.

Immunität.

Besonders rege war auch das Interesse, das allerorten den Erscheinungen der Ruhrimmunität entgegengebracht wurde, zumal schon sehr

bald nach der Entdeckung der Ruhrbazillen die auf die Gewinnung eines wirksamen Heilserums abzielenden Untersuchungen recht ermutigende Resultate aufgewiesen hatten. Aber auch die Schwierigkeiten, die sich, wie erwähnt, den Bestrebungen entgegenstellten, die im natürlichen System einander so nahestehenden verschiedenen Typen der Ruhrbazillen mit Sicherheit zu differenzieren, regten immer wieder von neuem zu einem eingehenden Studium der Immunitätsreaktionen bei der Dysenterie an. Einige Autoren, wie VAILLARD & DOPTER[352, 76—80], GAY[129], BLACKHAM[28] u. a. glaubten allerdings, praktisch auf diese exakte Differenzierung verzichten zu können, da sie auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht gekommen waren, daß die Ruhrbazillen nicht als verschiedene Bakterienarten, sondern nur als verschiedene Varietäten ein und derselben Art anzusehen seien. Bei aufmerksamem Studium ihrer Arbeiten erkennt man jedoch ohne weiteres, daß diese Schlüsse z. T. auf einer unzweckmäßigen Versuchsanordnung beruhen, z. T. auf der Wahl einer für die Gewinnung differentialdiagnostisch zu verwendenden Serums ungeeigneten Tierart als Serumspender.

DOPTER sah, daß 1. bei der Komplementfixation nach BORDET & GENGOU und der Präzipitinreaktion ein und dasselbe Serum mit den verschiedenen Ruhrstämmen gleich gute Resultate gab, 2. ein mit dem Typus des Shiga-Kruse-Bacillus gewonnenes Heilserum auch bei an Flexner-Dysenterie Leidenden günstig wirkte. Er stellte indessen seine Versuche über die Komplementfixation und Präzipitinreaktion mit unverdünntem Ruhrserum an, so daß die bei seinen Versuchen resultierenden Serumverdünnungen sich noch weit innerhalb der Grenzen befanden, in denen sich Partialwirkungen auf verwandte Bakterien bemerkbar machen. HÄNDEL[144] konnte denn auch zeigen, daß es auch mit Hilfe des BORDET-GENGOUschen Phänomens gelingt, die Ruhrbazillen, und zwar nicht nur den Shiga-Kruse-Bacillus, von den giftarmen Typen, sondern auch den Flexner- vom Y-Bacillus zu differenzieren, wenn man die Ruhrsera in fallenden Konzentrationen verwendet und austitriert. Die Präzipitinreaktion aber bezeichnen COYNE & AUCHÉ[59] als unbrauchbar zur Differenzierung der Ruhrbazillen, da sie überhaupt nur bei hoher Serumkonzentration eintritt. Letzteres konnte auch LÜDKE[239] bestätigen, gleichwohl konnte er ein spezifisches Verhalten auch der Präzipitinwirkung den verschiedenen Ruhrbazillentypen gegenüber erkennen, wenngleich die Unterschiede entsprechend den niedrigen Serumpräzipitinwerten nur gering waren. Die heilende Wirkung des VAILLARD & DOPTERschen Serums gegenüber an Flexner-Dysenterie Leidenden war aber selbst in den von diesen beiden Autoren vermerkten Fällen aus der Irrenanstalt Maréville[354] eine deutlich geringere (Herabsetzung der Mortalität von 22% auf 12%) gegenüber der Einwirkung bei an Shiga-Kruse-Dysenterie Leidenden (Herabsetzung der Mortalität von 20—50% auf 5%), so daß hier die Vermutung gerechtfertigt erscheint, daß schon die Injektion des Pferdeserums als solchen auf den Ruhrprozeß günstig gewirkt hat. Auch AUCHÉ & CAMPANA[12] heben ausdrücklich hervor, daß das Ruhrserum von VAILLARD & DOPTER bei Flexner-Dysenterie auffallend weniger Erfolg hatte als bei Shiga-Kruse-Dysenterie. Ebenso wurde im Wiener Garnisonlazarett[94] die Beobachtung gemacht, daß das KRAUS-DÖRRsche Heilserum bei Flexner-Dysenterie gar keine Wirkung erkennen ließ. Dasselbe berichtet KNÖPFELMACHER[188] aus der Wiener Kinderklinik. COYNE & AUCHÉ[61] sahen neuerdings, daß das Shiga-Kruse-Serum von VAILLARD & DOPTER bei mit Flexner-Bazillen infizierten Meerschweinchen nur sehr geringere Wirkung entfaltete.

Gay gründete seine Ansicht über die Einheit der Ruhrbazillen auf die Beobachtung, daß ein Shiga-Kruse-Pferdeserum die Flexner-Bazillen ebenso hoch agglutinierte wie den homologen Stamm. Nach allgemeiner Ansicht aller Autoren eignet sich das Pferdeimmunserum indessen nicht zur Artdifferenzierung der Ruhrbazillen, da in ihm stets sehr hohe Partialagglutinine vorhanden sind.

Von wie großer praktischer Bedeutung übrigens eine exakte Differenzierung der Ruhrbazillen sein kann, zeigen die Erfahrungen, die Shiga[332] bei der zum Zweck der Gewinnung polyvalenten Serums vorgenommenen Immunisierung von Pferden gemacht hat.

Agglutinine.

Unter den Immunitätsreaktionen steht, was ihre praktische Verwendung zur Diagnosenstellung anlangt, die Agglutination obenan. Sie ist einfach zu handhaben und gibt für die Differentialdiagnose zwischen dem giftigen Typus und den giftarmen Arten der Ruhrbazillen durchaus zuverlässige Resultate, sofern nur die geeignete Tierart zur Serumbereitung benützt wird (s. u.).

Auch das Blutserum von Dysenteriekranken und Rekonvaleszenten enthält die spezifischen Agglutinine und gestattet durch ihren Nachweis einen indirekten bzw. retrospektiven Schluß auf den der Krankheit zugrunde liegenden Erreger. Stets muß nur das Serum mit allen in Betracht kommenden Krankheitserregern bis zum Endtiter ausgewertet werden. Der höchste Serumtiter entspricht stets dem tatsächlichen Krankheitserreger (Eckert[102]). Eine sogenannte paradoxe Reaktion, wie sie bei typhuskranken Menschen bisweilen beobachtet worden ist, scheint beim ruhrkranken Menschen sehr selten zu sein oder überhaupt nicht vorzukommen. Da aber schon normales Menschenserum den Flexner- und Y-Bacillus noch in Serumverdünnungen von 1 : 30—1 : 50 mitagglutinieren kann, so kann in niedrigwertigem Serum von an Shiga-Kruse-Dysenterie Leidenden unter Umständen eine verhältnismäßig hohe Mitagglutination jener beiden Typen beobachtet werden. Serum von Flexner- und Y-Dysenterie-Kranken oder -Rekonvaleszenten läßt jedoch den Shiga-Kruse-Typ fast ganz unbeeinflußt (Jürgens[168], Auché & Campana[11], Lentz[231]). Dagegen agglutinieren Sera von Flexner- und Y-Ruhr-Kranken und -Rekonvaleszenten nicht selten sowohl den Flexner- wie den Y-Bacillus in gleicher Weise, so daß es dann unmöglich ist, aus der Reaktion des Kranken- bzw. Rekonvaleszentenserums eine Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Ruhrarten zu stellen. Der Nachweis der Bazillen, der bei den Kranken unschwer gelingt, hilft hier aber über etwa entstehende Schwierigkeiten hinweg. Der Castellanische Versuch gibt nach Kruse, Rittershaus, Kemp & Metz[222] bei Ruhr-Kranken- und -Rekonvaleszentenseris kein klares Resultat und kann daher nicht zur Differentialdiagnose herangezogen werden.

Hiss & Russel[157] sowie Duval[99] führen an, daß das Blutserum von Y-Dysenterie-Kranken den Typhusbacillus hoch mitagglutiniert. Ob es sich hier indessen um ein konstantes Vorkommen handelt, müssen erst weitere Beobachtungen lehren. Bei Mischinfektionen mit zwei Typen der Ruhrbazillen werden beide Krankheitserreger vom Krankenserum hoch agglutiniert; in den von Gay & Duval[131] und Jehle & Charleton[166] beobachteten Fällen von Mischinfektion mit Shiga-Kruse-

und Flexner-Bazillen wurden beide Typen gleichmäßig bis zur Serumverdünnung 1 : 100 agglutiniert.

Im Verlauf der Krankheit und besonders in der Rekonvaleszenz kann das Serum der Patienten recht beträchtliche Agglutinationswerte erreichen, Werte von 1 : 500—1 : 1000 sind hier keine Seltenheit (KRUSE[214], LÜDKE[241], RAUTENBERG[294], LENTZ[231], LIEFMANN & NIETER[233] u. a.). Als beweisend für das Vorliegen einer bazillären Dysenterie kann bei verdächtigen Krankheitserscheinungen (nach Feststellung des höchsten Serumtiters mittels aller in Betracht kommenden Krankheitserreger) die Agglutination des Shiga-Kruse-Bacillus in der Serumverdünnung 1 : 50 (KRUSE[213], PFUHL[361], PILSBURY[290]), die des Flexner- und Y-Bacillus nach den Erfahrungen des Verf.s in der Serumverdünnung 1 : 100 angesehen werden.

In der Rekonvaleszenz sinkt der Serumtiter schnell ab. So fand LÖSENER[235] 5—10 Monate nach Ablauf der Shiga-Kruse-Dysenterie nur noch Werte von 1 : 20—1 : 50. LUCKSCH[236] sah, daß auch bei chronisch Kranken die Agglutinationsreaktion ihres Serums erheblich herabgeht. Doch scheinen hier Rezidive stets wieder ein Ansteigen des Titers zum Teil auf recht beträchtliche Werte 1 : 200—1 : 500 zu veranlassen (LENTZ[231], NEGRI & PANE[265], KÜSTER[224]).

Auch im Blutserum künstlich gegen die verschiedenen Typen der Ruhrbazillen immunisierter Tiere bilden sich spezifische Agglutinine, während das Serum normaler Tiere nur geringe Mengen von Ruhragglutininen enthält (SHIGA[332], BERGEY[18]).

LÜDKE[239], der am Kaninchen die Agglutininbildung genau verfolgt hat, sah, daß sich an die Injektion von Ruhrbazillen zunächst eine 2—3 tägige Latenzzeit anschließt, sodann nimmt der Agglutiningehalt des Blutserums schnell zu, erreicht am 10. Tage sein Maximum und sinkt darauf in wenigen Tagen auf einen mittleren Wert ab. Nach 6 Monaten waren in der Regel die Agglutinine aus dem Blutserum wieder gänzlich verschwunden.

Bei der künstlichen Immunisierung mit einem Ruhrbazillentyp bilden sich im Serum der Versuchstiere neben den Hauptagglutininen, welche den homologen Typ beeinflussen, Nebenagglutinine, welche auch die heterolgen Ruhrtyen beeinflussen und so den Wert des betreffenden Serums als differentialdiagnostisches Mittel mehr oder weniger herabsetzen können. Diese Bildung der Nebenagglutinine ist je nach der Tierart verschieden. So bilden Pferde besonders hohe Nebenagglutinine, speziell für die giftarmen Typen der Ruhrbazillen; ihr Serum kann daher nicht zur Ruhr-Differentialdiagnose verwandt werden (PARK, COLLINS & GOODWIN[283], SHIGA[332]). Besser eignen sich zur Herstellung agglutinierenden Ruhrserums Hammel (KSUSE[213]), Ziegen (MARTINI & LENTZ[246]) und vor allem Kaninchen (SHIGA[332], LENTZ[231]), da diese Tiere nur geringe Mengen von Nebenagglutininen bilden.

Während bei der Immunisierung von Kaninchen, Ziegen und Hammeln mittels des Shiga-Kruse-Bacillus nie Nebenagglutinine in einer die Beurteilung des Agglutinationsresultats auch nur im geringsten störenden Menge auftreten, können bei der Immunisierung mit einem der giftarmen Typen der Ruhrbazillen solche für die übrigen giftarmen Typen in beträchtlichem Maße gebildet werden (HISS & RUSSEL[157], PARK und seine Mitarbeiter[277, 278, 282], KRUSE[218], LENTZ[231], SHIGA[232] u. a.). Über die sich hieraus ergebenden differentialdiagnostischen Schwierigkeiten vgl. das Kapitel Differentialdiagnose.

Kolle, Heller & de Mestral[193] sahen, daß die Agglutination der Ruhrbazillen bei 50° stärker war als bei 37°. Vergleichende Untersuchungen über die Agglutinabilität verschiedener Ruhrstämme bei 37° und 55°, die Ohira*) unter Leitung des Verf.s ausführte, ließen einen agglutinationssteigernden Einfluß der höheren Temperatur nicht erkennen. Zu dem gleichen Resultat kam auch Konrich[195]; dieser sah sogar in einigen Fällen, daß die Agglutination des Shiga-Kruse-Bacillus bei Zimmertemperatur ein wenig höher ging als bei höheren Temperaturgraden. Er bestätigt auch die Angabe von Martini & Lentz[246], daß die Agglutination des Shiga-Kruse-Bacillus erst in etwa 20 Stunden bis zur Titergrenze eintritt; für den Flexner-Bacillus konnte er ebenso wie Heinemann[390] feststellen, daß die Agglutination bereits in 6 Stunden vollständig abläuft.

Präzipitine.

Auch Präzipitine sind in Dysenterieimmunseris vorhanden; sie sind indessen stets nur in schwach verdünnten Seris nachweisbar (Dopter[78, 80], Coyne & Auché[59], Rosenthal[306], Lüdke[239]). Daß auch sie ein spezifisches Verhalten erkennen lassen, ist bereits oben erwähnt worden. Lüdke sah, daß die Präzipitatbildung ausbleibt, wenn entweder das Immunserum oder die präzipitogene Substanz, besonders bei Verwendung von Bouillonkulturfiltraten, vor der Ansetzung des Versuches erwärmt wurden. Rosenthal sah auch Präzipitinwirkung beim Mischen seines antitoxischen Serums mit dem Ruhrtoxin.

Auf die Bildung von Präzipitaten glaubt Korschun[198] seine Beobachtungen über einen eigentümlichen Antagonismus zwischen normalen und Dysenterie-Immunseris zurückführen zu sollen. Er sah, daß ein bakterizides Dysenterieserum imstande ist, die homologen Dysenteriebazillen gegen die bakterizide Kraft normalen Serums zu schützen; Typhusserum hatte diese Fähigkeit gegenüber Dysenteriebazillen nicht, sondern nur gegenüber Typhusbazillen, bei denen wieder Dysenterieserum unwirksam ist. Da er glaubt, eine Komplementablenkung als wirksames Moment ausschließen zu können, es aber andererseits bekannt ist, daß bei der Präzipitatbildung Komplemente in die Verbindung hineingerissen werden, so nimmt er an, daß die beim Mischen von spezifischem Dysenterieserum mit einer Aufschwemmung von Dysenteriebazillen entstehende Präzipitatbildung an dieser eigenartigen Schutzwirkung des bakteriziden Dysenterieserums schuld ist.

Bakterizide Substanzen.

Wie im Shiga-Kruse-Immunserum lassen sich auch in den mit den giftarmen Ruhrbazillen hergestellten Immunseris bakterizide Substanzen nachweisen. Während diese letzteren nach Shiga[328] streng spezifisch sind, sahen Kruse, Rittershaus, Kemp & Metz[222], daß sie sich ähnlich verhalten wie die Agglutinine desselben Serums. Bei Absättigung eines solchen Serums nach Art des Castellanischen Versuches nahm der homologe Typ alle bakteriziden Substanzen aus dem Serum heraus, ein heterologer Typ dagegen nur die für ihn spezifischen. Kruse schließt aus diesem analogen Verhalten der Agglutinine und bakteriziden Substanzen in den Seris, daß vielleicht die agglutinogenen und lysogenen Bindegruppen (Rezeptoren) der Bakterien identisch sind.

Bakterizidie in vitro und Heilwirkung eines Serums im Tierversuch gehen nicht parallel (Shiga[332]).

*) Noch nicht veröffentlicht.

Bakteriotrope Substanzen und Opsonine.

HÄNDEL[144] wies im Ruhrserum bakteriotrope Substanzen nach und verwandte sie zur Differentialdiagnose (siehe das Kapitel Differentialdiagnose).

AUCHÉ[10] verglich die opsonische Kraft des Shiga-Kruse-Serums von VAILLARD & DOPTER mit der des polyvalenten Dysenterieserums von COYNE & AUCHÉ und konnte feststellen, daß diese dem Heilwert der beiden parallel ging. Auch RUFFER & WILLMORE[389] erwähnen den Nachweis von Opsoninen im Serum der nach ihrer Methode (siehe im Kapitel »Aktive Immunisierung«) immunisierten Kaninchen.

Komplementbindende Stoffe.

Daß im Ruhr-Immunserum auch spezifische komplementbindende Stoffe vorhanden sind, ist bereits erwähnt worden. Nach den Untersuchungen von LEPSKI & SCHATILOFF, die unter KOLLES Leitung[193] ausgeführt wurden, sind sie in mit Vollbakterien gewonnenen Immunseris in besonders großen Mengen vorhanden, in geringerem Maße in lediglich mit Toxinen bereiteten. An ihrer Spezifizität ist nach den Untersuchungen der genannten Autoren sowie HÄNDELS[144] nicht zu zweifeln, indessen erscheint es nach den Resultaten KOLLE, HELLER & DE MESTRALS[193] sowie WASSERMANNS (vgl. S. 410) noch zweifelhaft, ob sie für die Differenzierung der Ruhrbazillen brauchbar sind, da das Bindungsvermögen verschiedener Ruhrstämme, auch innerhalb desselben Typus, wie erwähnt, ein außerordentlich verschiedenes ist.

Antitoxine.

Schon SHIGA[324] vermutete, daß in dem von ihm hergestellten Dysenterieheilserum auch Antitoxine wirksam wären. Die Richtigkeit dieser Ansicht konnte TODD[345] bestätigen, der sah, daß ein lediglich durch Immunisierung mit abgetöteten Bazillen gewonnenes Shiga-Kruse-Immunserum sein lösliches Dysenterietoxin gerade so gut neutralisierte wie ein mittels des Toxins gewonnenes antitoxisches Serum. Zu gleichem Resultat kam LÜDKE[239]. Ebenso konnten ROSENTHL[306], KRAUS & DÖRR[204–207], VAILLARD & DOPTER[352–355], KOLLE[192–194], HELLER[147] und NEUFELD[269] in den mit Ruhrtoxin gewonnenen antitoxischen Seris das Vorhandensein reichlichen Antitoxins nachweisen, wie auch KRUSE[218, 222] in seinem mittels abgetöteter Agarkulturen gewonnenen Heilserum. Der Nachweis des Toxins gelingt leicht sowohl bei der Anwendung der sogenannten Mischmethode (Injektion eines bereits im Reagenzglas hergestellten Gemisches von Toxin und antitoxischem Serum), als auch bei getrennter Injektion von Toxin und Serum. Die Prüfung des Antitoxins wird zweckmäßig an Kaninchen (KRAUS & DÖRR[208], SCHOTTELIUS[318]), oder an Mäusen (VAILLARD & DOPTER[353], KOLLE[192, 193], HELLER[147]) vorgenommen, da diese Tiere gegen das Dysenteriegift besonders empfindlich sind. Wie TODD[345] bei Anwendung der Mischmethode nachweisen konnte, tritt die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin in der Wärme erheblich schneller ein als in der Kälte; bei 37° genügten hierzu 5 Minuten, während bei 0° das Antitoxin das Toxin erst nach 2 Stunden vollständig neutralisiert hatte.

KRAUS & DÖRR[204] konnten weiter zeigen, daß zwei antitoxische Immunsera, die im Reagenzglas-Mischversuch gleichen Gehalt an Antitoxinen erkennen ließen, sich bei getrennter Injektion von Toxin und Antitoxin außerordentlich verschieden verhalten können. Sie sahen nämlich, daß der Aufbau des Antitoxins im immunisierten Tiere so vor sich geht,

daß zunächst, im Beginn der Immunisierung, nur der Reagenzglasversuch positiv ausfällt und erst allmählich mit fortschreitender Immunisierung auch bei getrennter Injektion von Toxin und Serum die antitoxische (kurative) Wirkung des letzteren mehr hervortritt. Sie schließen aus dieser Beobachtung, daß für die Stärke der kurativen Wirkung eines Dysenterie-Heilserums die Reaktionsgeschwindigkeit seines Antitoxins gegenüber dem Dysenterietoxin maßgebend ist, nicht so sehr die absolute Menge des im Serum vorhandenen Antitoxins.

Nach neueren Untersuchungen von KRAUS & DÖRR[93] ist das Dysenterieantitoxin im Gegensatz zum Toxin sehr wenig resistent. Schon beim Aufbewahren schwächt sich seine Wirksamkeit im Verlauf eines Jahres erheblich ab. Es ist deshalb ratsam, antitoxische Heilsera von Zeit zu Zeit auf ihren Heilwert zu prüfen und abgeschwächte Sera aus dem Handel zu ziehen. Ebenso ist es gegen Erwärmung sehr empfindlich. Eine Temperatur von 70° C zerstört es. Infolgedessen wird ein neutrales Toxin-Antitoxingemisch durch Erwärmen infolge Zerstörung des Antitoxins wieder toxisch. Es beweist dies, daß es sich auch bei der Bindung des Dysenterietoxins und -antitoxins nur um eine einfache chemische Bindung, nicht um eine Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin handelt, wie dies bereits von anderen Toxinen und ihren Antitoxinen bekannt ist.

Im Flexner-Serum hat bisher bei dem Mangel an einem sicher wirkenden Toxin Antitoxin nicht nachgewiesen werden können. Es erscheint indessen nicht ausgeschlossen, daß auch bei der Immunisierung mit dem Flexner-Bacillus (und ebenso mit den anderen giftarmen Typen) spezifische Antitoxine gebildet werden, da nach den Berichten von GAY[129] und WOLLSTEIN[374] Flexner-Immunserum bei der durch diesen Typ veranlaßten Dysenterie gute Heilwirkung erkennen ließ.

Aktive Immunisierung.

Die aktive Immunisierung gegen den Shiga-Kruse-Bacillus gehört wegen der diesem Typ eigentümlichen Giftwirkung auch heute noch zu den schwierigsten Aufgaben des Bakteriologen, und die verschiedensten Methoden sind versucht worden, um unter möglichst geringen Verlusten Tiere hoch gegen diese Bazillen zu immunisieren. Die am meisten angewandte Methode ist die Immunisierung mittels abgetöteter Bazillen. KRUSE[218] wendet diese Methode auch zur Herstellung seines Heilserums ausschließlich an. Die Methode arbeitet aber, wie allseitig bestätigt wird, mit verhältnismäßig großen Verlusten an Tieren. Zumal bei größeren Tieren muß außerordentlich vorsichtig mit den Impfdosen gestiegen werden, da auch sie außerordentlich empfindlich gegen die Dysenterietoxine sind.

Gleich gute Resultate wie mit abgetöteten Bazillen hat LÜDKE[239] mit der Injektion lebender Shiga-Kruse-Bazillen erzielt. Verf. kann diese Angaben von LÜDKE durchaus bestätigen, da er schon seit mehreren Jahren nach dieser Methode seine Immunsera an Kaninchen herstellt. Es ist dabei empfehlenswert, zunächst zwei bis drei kleine Dosen, $^1/_{100}$—$^1/_{50}$ Öse, lebender Kultur intravenös zu geben, sodann vertragen die Tiere bei jeder neuen, in 5—6tägigen Intervallen erfolgenden Injektion eine Steigerung der Impfdosis auf das Zwei- bis Dreifache der vorhergehenden. Mit fünf bis sechs Injektionen gelingt es so, gut agglutinierende (Titer 1 : 5000—8000) und bakterizide Sera zu erhalten.

Ganz lassen sich die Verluste an Tieren aber auch bei dieser Methode nicht vermeiden. Zweckmäßig ist es, bei der Herstellung agglutinierenden Serums die Tiere am 8.—10. Tage nach der letzten Injektion zu entbluten. Eine lange fortgesetzte Immunisierung hat nach den Erfahrungen von LÜDKE[239], SHIGA[332] und Verf. nur zur Folge, daß der Agglutinationstiter des Serums wieder sinkt.

CONRADI[55] sowie NEISSER & SHIGA[266] empfehlen die von ihnen hergestellten Autolysatfiltrate zur Immunisierung von Tieren, da die Reaktionserscheinungen bei ihrer Anwendung gering sind und trotzdem ein guter Impfschutz erzielt wird. Das gleiche rühmt LÜDKE[239] einem Impfstoff nach, den er dem WASSERMANNschen Typhuspulver nachbildete. Hierzu werden abgetötete Ruhrbazillen 5 Tage lang der Autolyse bei 37° C unterworfen, das Autolysat filtriert und im Vacuum getrocknet. Er empfiehlt dieses Impfpulver auch zur prophylaktischen Impfung von Menschen. LÜDKE konnte bei diesen Immunisierungsversuchen die Gültigkeit des von WASSERMANN für den Typhus aufgestellten Satzes, daß es bei der Immunisierung weniger auf die Virulenz als vielmehr auf das Bindungsvermögen des zur Impfung verwandten Bakterienstammes ankommt, auch für die Ruhr nachweisen.

DI DONNA[70] hat Kaninchen zunächst mit dem von ihm dargestellten Nukleoproteid vorbehandelt und sie dann, nachdem sie so einen gewissen Impfschutz gewonnen hatten, mit Vollbakterien weiter geimpft. Er hat auf diese Weise ohne Verluste an Tieren immunisieren können, was ihm mit Vollbakterien allein nicht gelungen war.

DOPTER[81] empfahl, um die Impfung möglichst unschädlich zu gestalten, die Anwendung von nach BESREDKA sensibilisierten Bazillen. Hierzu werden 5 mg bei 60° C abgetöteter und im Vacuum getrockneter Ruhrbazillen in zwei bis drei Tropfen steriler Kochsalzlösung aufgenommen und mit hoch agglutinierendem Ruhrserum auf 2 ccm aufgefüllt. Die Mischung bleibt 12 Stunden stehen, die agglutinierten und sensibilisierten Ruhrbazillen haben sich dann zu Boden gesetzt, die über ihnen stehende Flüssigkeit wird abgegossen und die Bazillen dreimal mit Kochsalzlösung gewaschen und zentrifugiert, schließlich in 2 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Ein Vorzug dieses Impfstoffes ist der, daß Tiere sehr große Dosen von ihm vertragen, da er sehr wenig toxisch ist, die Immunität schon sehr schnell, nach 3—4 Tagen, eintritt und die Resistenz der so geimpften Tiere in der Zeit zwischen Impfung und Eintritt der Immunität keine geringere ist als bei normalen Tieren. DOPTER glaubt, daß er sich aus diesen Gründen auch ganz besonders zur Schutzimpfung von Menschen in ruhrverseuchten Gegenden eignen würde. LÜDKE[239] hat bei Tieren mit dieser Methode keine günstigen Resultate erzielt.

RUFFER & WILLMORE[389] sahen, daß eine 24stündige Behandlung von Ruhrbazillen mit Pepsin und Salzsäure die Bazillen entgiftete. Die Injektion derart entgifteter Bazillen wurde von Kaninchen gut vertragen, ja die Tiere ließen sich auf diese Weise leicht immunisieren und bildeten reichliche Mengen von Agglutininen, bakteriziden Substanzen und Opsoninen, nicht dagegen Antitoxin in ihrem Blutserum. Da die Immunität sehr schnell eintritt, empfehlen RUFFER & WILLMORE ihre Methode auch für die Schutzimpfung von Menschen gegen die Ruhr.

HIDA & TOYODA[152] immunisierten Meerschweinchen und Kaninchen durch subkutane oder intraperitoneale Injektion bazillenfreier Filtrate durch Pepsin oder Trypsin verdauter Ruhrbazillen. Auch durch Ver-

abreichung per os in keratinierten Kapseln erzielten sie mit derart verdauten Bakterien Immunität; in dem Serum so immunisierter Tiere konnten sie 14 Tage nach Verabreichung des Impfstoffes Agglutinine und bakterizide Substanzen nachweisen. Durch Verfütterung bei 60° C abgetöteter Bakterien konnten sie dagegen Tiere nicht immunisieren.

Diese letztere Methode war zuerst von GABRITSCHEWSKI & ZEITLIN[127] angewandt worden, und zwar nahm ZEITLIN selbst längere Zeit hindurch per os steigende Dosen (1—50 ccm) einer Emulsion von abgetöteten Shiga-Kruse-Bazillen. Einen wesentlichen Immunisierungseffekt erzielte er dabei aber nicht; der Agglutinationstiter seines Blutserums stieg während der Zeit von 1 : 40 auf 1 : 60.

Auch LÜDKE[239] hatte mit dieser Methode bei Kaninchen keinen Erfolg. Dagegen berichtet SHIGA[331], daß er bei einer lange fortgesetzten Einverleibung per os von abgetöteten Ruhrbazillen insofern einen gewissen lokalen Immunisierungseffekt erzielen konnte, als seine Versuchstiere nach Injektion von 0,1 Dysenterietoxin keine Darmerscheinungen bekamen, während die Kontrolltiere die bekannten Darmveränderungen aufwiesen.

CHVOSTEK[53] will durch Verfüttern lebender und abgetöteter Ruhrkultur Kaninchen sogar soweit immunisiert haben, daß sie die intravenöse Injektion einer tödlichen Dysenterietoxindosis vertrugen, ohne zu erkranken; agglutinierende Eigenschaften hatte ihr Blutserum nicht. Auch DOPTER[83] gelang es, Tiere, und zwar Mäuse durch an 2—3 Tagen wiederholtes Verfüttern von 5 mg Trockenkultur des Shiga-Kruse-Typs soweit zu immunisieren, daß sie die subkutane Injektion der einfach tödlichen Dosis lebender Kultur vertrugen. Die Immunität war erst vom 12. Tage nach der Fütterung nachweisbar, war am 15. Tage am deutlichsten und bestand etwa 20 Tage lang.

Ganz im Gegensatz zu den Schwierigkeiten, die sich der Immunisierung gegen den Shiga-Kruse-Bacillus entgegenstellen, gelingt die aktive Immunisierung der gebräuchlichen Versuchstiere gegen die giftarmen Typen der Ruhrbazillen außerordentlich leicht, und zwar sowohl mit abgetöteten wie mit lebenden Bakterien. Verf. bevorzugt auch hier die lebenden Bazillen, da die durch sie erzielte Produktion von Immunsubstanzen eine sehr kräftige ist. So konnte er in der Regel bei Kaninchen durch in 5—6 tägigen Intervallen erfolgende Injektion von $^1/_2$, 2 und 6 Ösen lebender 24 stündiger Flexner- bzw. Y-Agarkultur Immunsera mit einem Agglutinationstiter von 1 : 20000—1 : 50000 erzielen. Größere Tiere, besonders Pferde, scheinen aber nach den Erfahrungen SHIGAS[332] auch diesen Typen gegenüber recht empfindlich zu sein, so daß bei ihnen auch hier Vorsicht geboten ist.

Schutzimpfung des Menschen.

Eine ganze Anzahl der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Immunisierungsverfahren sind auch zur Schutzimpfung von Menschen gegen Ruhr angewandt worden. Wie SHIGA[324] und KRUSE[213] sahen auch ROSENTHAL[307] und LUCKSCH[237] nach der subkutanen Injektion abgetöteter Shiga-Kruse-Bazillen, die ersterer an sich selbst, letzterer an Wärtern vornahm, so heftige lokale und allgemeine Erscheinungen auftreten, daß sie diese Methode für die Schutzimpfung des Menschen unbedingt verwerfen. LÜDKE[239] sah außerdem, daß diese Methode auch nicht einmal einen länger dauernden Impfschutz verleiht. Er hatte sich selbst durch eine subkutane Injektion abgetöteter Ruhrbazillen vom

Shiga-Kruse-Typ immunisiert, erkrankte gleichwohl später, als er sich im Laboratorium beim Arbeiten mit lebenden Shiga-Kruse-Bazillen infiziert hatte, an Ruhr. Dagegen erzielte Lucksch[236] mit der subkutanen Injektion großer Dosen (nach der Pfeiffer-Kolleschen Methode) von abgetöteten Y-Dysenteriebazillen günstige Resultate am Menschen. Er machte bei einer Ruhrepidemie in der Czernowitzer Irrenanstalt den Versuch, durch eine Schutzimpfung mittels abgetöteter Bazillen der Weiterverbreitung der Krankheit Einhalt zu tun. Die Schutzimpfung wurde auf der Männerseite der Anstalt durchgeführt und hatte den Erfolg, daß hier alsbald die Epidemie zum Stillstand kam, während auf der der Impfung nicht unterzogenen Frauenabteilung noch weitere Erkrankungen vorkamen. Dagegen schlugen andere Versuche von Lucksch[237], mit nach Neisser-Shiga und Brieger & Mayer oder durch Schütteln einer Kultur mit Rinderserum hergestellten Impfstoffen Menschen gegen Y-Ruhr zu immunisieren, gänzlich fehl.

Geringere Reaktion und guten Immunisierungseffekt beobachtete Rosenthal[307] bei Anwendung der Shigaschen Simultanmethode (cf. Bd. 4. dieses Handbuchs S. 901). Der Agglutinationstiter des Serums seiner Versuchsperson stieg danach in 9 Tagen von 1 : 40 auf 1 : 300.

Dopter[81] hatte, wie erwähnt, nach der Besredkaschen Methode sensibilisierte Ruhrbazillen zur Schutzimpfung von Menschen empfohlen. Von ihm ausgeführte praktische Versuche an Menschen scheinen ihn aber nicht voll befriedigt zu haben; er berichtet wenigstens in einer späteren Veröffentlichung[82], daß der erzielte Impfeffekt ein sehr verschiedener war.

Shiga[331] hat auch durch lange fortgesetzte Darreichung abgetöteter Ruhrkultur per os in verschiedenen japanischen Irrenanstalten, in denen jahraus, jahrein Dysenterie herrschte, Immunisierungen an Menschen versucht, wie er angibt, mit ermutigenden Erfolgen.

Serumtherapie.

Ganz wesentliche Fortschritte sind in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Serumtherapie der Ruhr gemacht worden. Besonders die Entdeckung des Ruhrtoxins in den Shiga-Kruse-Bazillen hat hier außerordentlich fördernd gewirkt; sie ermöglichte zunächst die Herstellung antitoxischer Sera, sodann aber auch den Nachweis (Todd[345], Lüdke[329], Klein[185], Dopter[84]), daß auch in den vermeintlich rein bakteriziden Seris, wie sie Shiga[324] und Kruse[215] mittels abgetöteter Ruhrbazillen gewonnen hatten, als sehr wertvolle, wenn nicht wertvollste (Kolle[192]) Komponente ein recht hoher Gehalt an Antoxinen vorhanden ist.

Außer der von Kruse und Shiga angewandten Methode der Immunisierung von Pferden mittels abgetöteter Ruhrbazillen sind zur Gewinnung von gegen Shiga-Kruse-Ruhr wirksamem Heilserum noch folgende Verfahren angewandt worden: Todd[345], Rosenthal[206], Kraus & Dörr[205], Klein[185] sowie Skschivan & Stephansky[335] immuniserten Pferde mit Bouillonkulturfiltraten, während Gabritschewski[126], sowie Vaillard & Dopter[353, 383] und Kolle, Heller & de Mestral[192] in dem Bestreben, ein sowohl bakterizid wie auch antitoxisch wirkendes Serum zu erzielen, abwechselnd mit abgetöteter Agarkultur und Bouillonkulturfiltraten immunisierten. Kraus & Dörr[93] empfehlen, bei der Immunisierung von Pferden mit Toxin im Beginn der Behandlung sowie nach längerer Pause zu Beginn jeder neuen Immunisierungsetappe den Tieren einen

Tag vor der Toxininjektion 80—100 ccm antitoxisches Ruhrserum subkutan zu geben, um zu starke Reaktionen und andere unangenehme Zufälle zu vermeiden. Die durch diese verschiedenen Methoden erzielten Sera sind nach den Untersuchungen von ROSENTHAL[306], KLEIN[185], LÜDKE[239], KOLLE[192] und HELLER[147] im großen und ganzen gleichwertig, sie zeigen einen hohen Antitoxingehalt, sind bakterizid und agglutinieren den Shiga-Kruse-Bacillus hoch. Auch beim Ruhrkranken, sofern der Krankheitsprozeß durch den Shiga-Kruse-Bacillus veranlaßt ist, äußert sich nach den übereinstimmenden Berichten aller Beobachter die Wirkung der auf so verschiedenen Wegen gewonnenen Sera in durchaus gleicher Weise: Schon wenige Stunden nach der Injektion schwinden die nervösen Beschwerden sowie die allgemeine Prostration und machen einer oft ganz auffallenden Euphorie und auch objektiv wahrnehmbarem Besserbefinden Platz, innerhalb der ersten 24 Stunden lassen gewöhnlich auch die Leibschmerzen und der quälende Tenesmus nach, Blut und Schleim verschwinden aus den Stühlen und die Zahl der letzteren geht in ganz auffallender Weise herab, gleichzeitig nehmen die Entleerungen wieder fäkulenten Charakter an, so daß 2—5 Tage (je nach der Schwere des Falles) nach der Seruminjektion der Stuhl der Patienten wieder normal wird, eine Besserung, wie sie bei rein medikamentöser Behandlung der Ruhr niemals beobachtet wird.

Als Heildosis wurden in leichteren Fällen in der Regel 20—30 ccm subkutan injiziert, in schwereren Fällen indessen auch 80—100 ccm, nötigenfalls in wiederholten Gaben, gut vertragen.

Gute Erfolge mit den verschiedenen Seris hatten außer den Herstellern der Sera selbst LÜDKE[239] mit dem von KRUSE hergestellten Serum, BIRT[25] mit Serum von TODD, KORENTSCHEWSKY[197], BARYKIN[15], KANEL[172], AUCHÉ & CAMPANA[12] mit Serum von ROSENTHAL-GABRITSCHEWSKY, ROSCULET[299], KARLINSKI[173], RUDNIK[309], NEGRI & PANE[265], IRIMESCU[161], DRAGOSCH[95], JEHLE & ESCHERICH[165] mit von KRAUS & DÖRR bereitetem Serum und AUCHÉ & CAMPANA[12] sowie eine große Anzahl französischer Ärzte (Sammelforschung von VAILLARD & DOPTER[354]) mit dem von VAILLARD & DOPTER gewonnenen Serum. Ohne Angabe der Herkunft des von ihnen benutzten Serums berichten ferner über gute Erfolge mit der Serumtherapie bei Shiga-Kruse-Dysenterie ZIEMANN[249] und KOSTENKO[199]. Die Mortalität bei den mit Heilserum behandelten Kranken betrug 2—5 % gegenüber 10—50 % bei rein medikamentöser Behandlung. Diese an vielen tausend Ruhrkranken erzielten günstigen Resultate stellen das Dysenterieheilserum als vollwertig dem Diphtherieheilserum an die Seite und lassen es wünschenswert erscheinen, daß auch das Dysenterieserum überall dem praktischen Arzt zugänglich gemacht wird; dies um so mehr, als nach seiner Einspritzung nur äußerst selten und dann nur leicht und schnell vorübergehende Nebenerscheinungen, wie Erytheme, Urticaria und schmerzhafte, z. T. mit Fieber einhergehende Muskel- und Gelenkschwellungen beobachtet worden sind (ROSENTHAL[306], LÜDKE[239], BARYKIN[15], DRAGOSCH[95] und DOPTER[383]). DOPTER[383] empfiehlt zur Vermeidung dieser unangenehmen Erscheinungen dem Patienten täglich 2—4 g Chlorcalcium zu verabreichen.

Auch zu prophylaktischen Einspritzungen bei Gesunden in der Umgebung von Ruhrkranken ist das Serum benutzt worden. So hat ROSCULET[299] von 36 gesunden Bewohnern von Ruhrhäusern 18 geimpft; diese blieben sämtlich gesund, während von den 18 Nichtgeimpften 14 an Ruhr erkrankten. Auch KRUSE[218, 222] hat sein Serum prophylaktisch

angewandt mit dem Erfolge, daß von zehn mit je 2 ccm Serum Geimpften nur einer 3 Tage nach der Impfung an Dysenterie erkrankte. KRUSE will jetzt 5 ccm als prophylaktische Dosis geben. LÜDKE[239] warnt indessen vor diesen prophylaktischen Impfungen, da er in einem Falle sah, daß ein Mann, der 14 Tage nach einer prophylaktischen Seruminjektion doch noch an Ruhr erkrankte, auf eine erneute Seruminjektion unter starkem Temperaturanstieg ein kolossales, ausgebreitetes Erythem mit sehr schmerzhafter Schwellung der Haut bekam.

Flexner-Heilserum ist von GAY[129] durch Immunisierung von Pferden mittels Flexner-Bazillen hergestellt worden, die durch Trikresol abgetötet waren. Während GAY selbst und M. WOLLSTEIN[374] bei Kindern mit dem Serum gute Erfolge erzielt haben wollen, sah ESCHERICH[165] keine so günstigen Resultate bei seiner Anwendung.

Von der Beobachtung ausgehend, daß in vielen Gegenden mehrere Formen der Dysenterie nebeneinander vorkommen, fordern EISENBERG[103] und ZAHORSKY[380] die Herstellung polyvalenter Dysenteriesera. Ein solches Serum ist von COYNE & AUCHÉ[59, 60] durch Immunisierung von Pferden mit je einem Shiga-Kruse- und Flexner-Stamm gewonnen und mit gutem Erfolg sowohl im Tierversuch als auch bei zwei Fällen von Shiga-Kruse- und elf Fällen von Flexner-Ruhr angewandt worden.

Sehr eingehend hat Shiga[328, 330, 332] die Frage nach der Herstellung polyvalenter Dysenteriesera geprüft und gefunden, daß eine Mischung zweier polyvalenter Sera, von denen das eine durch Immunisierung von Pferden mit je einem Shiga-Kruse- und Flexner-Stamm, das andere in gleicher Weise mit je einem Shiga-Kruse- und Y-Stamm gewonnen ist, gegen jede Form der bazillären Dysenterie prompte Heilwirkung entfaltet.

SHIGA empfiehlt bei der Herstellung polyvalenter Sera nicht jedesmal Kulturen beider Bazillentypen gemischt einzuspritzen, sondern abwechselnd den einen und dann den anderen Stamm, da bei letzterem Modus die Antikörperbildung weit energischer vor sich geht als bei ersterem.

In der Annahme, daß mit der Dysenterie stets eine Mischinfektion mit Bact. coli einhergehe, empfiehlt YOSHIDA[378] ein sowohl gegen Dysenteriebazillen als auch gegen Bact. coli wirksames polyvalentes Serum anzuwenden. Er hat auch ein solches Serum hergestellt.

Die Auswertung ihres Serums nehmen KRAUS & DÖRR[205, 208] an Kaninchen vor, indem sie 800—1000 g schweren Tieren in die eine Ohrvene die vierfach tödliche Dosis ihres Ruhrtoxins und gleichzeitig in eine Vene des anderen Ohres fallende Mengen des zu prüfenden Serums geben. Nur solche Sera wollen sie zur Behandlung menschlicher Dysenterie zulassen, welche noch in Dosen von höchstens 0,1 ccm die Tiere schützen. Die Prüfung mittels der Mischmethode sowie die an Mäusen verwerfen sie ganz entschieden aus den S. 425 mitgeteilten Gründen.

VAILLARD & DOPTER[353] sowie KOLLE, HELLER & DE MESTRAL[192, 193] prüfen ihr Serum an weißen Mäusen, da sie bei diesen Tieren erheblich gleichmäßigere und zuverlässigere Resultate erhalten haben als bei Kaninchen. Sie bedienen sich zur Prüfung der Mischmethode und spritzen ein Gemisch der vierfachen tödlichen Toxindosis nebst fallenden Serummengen ihren Versuchstieren intraperitoneal ein.

SCHOTTELIUS[318] fand dagegen die an weißen Mäusen gewonnenen Resultate nicht genügend zuverlässig und bediente sich 2000 g schwerer Kaninchen zur Prüfung, denen er Gemische der vierfachen tödlichen Toxindosis und fallender Serummengen, die er behufs Bindung des

Toxins und Antitoxins ½ Stunde bei 37° C gehalten hat, intravenös einspritzte. Die getrennte Injektion von Toxin und Serum von KRAUS & DÖRR verwirft er, weil seiner Ansicht nach die individuelle Empfindlichkeit der Kaninchen bei dieser Methode einen störenden Einfluß auf den Ausfall des Versuches ausübt, und dadurch die Versuchsergebnisse unzuverlässig werden, was bei der Mischmethode nicht der Fall ist.

Epidemiologie.

Die Verbreitung der bazillären Ruhr geschieht in erster Linie durch Kontakt, d. h. durch die direkte Übertragung der Krankheitskeime vom Kranken auf den Gesunden (BORNTRÄGER[34, 35], RICHTER[295], SPRINGFELD[336], SHIGA[328, 329], BAHR[14], HAENISCH[145], HILLEBRECHT[154] u. v. a.). Die enorme Menge von Krankheitskeimen, die der Ruhrkranke in seinen Fäces ausscheidet, gefährdet in erster Linie seine nächste Umgebung, seinen Pfleger und seine Angehörigen. Durch vom Kranken infizierte Gebrauchsgegenstände, Geschirr, Betten, Wäsche und Kleidungsstücke können die Krankheitskeime aber auch in die weitere Umgebung des Kranken hineingetragen werden. Ja es liegen sogar Beobachtungen vor, die es möglich erscheinen lassen, daß durch derart infizierte Sachen Ruhrbazillen in durchaus infektionstüchtigem Zustand über weite Strecken hin verschleppt werden können (WIDAL & MARTIN[370]).

Nicht weniger gefährlich als die an einer ausgesprochenen Ruhr Leidenden sind einerseits die Leichtkranken, andererseits die Chronischkranken. Es ist ja eine bei fast allen Infektionskrankheiten nachgewiesene Tatsache, daß im Verlauf von Epidemien neben kranken Individuen, bei welchen die Krankheitssymptome keinen Zweifel an der Natur ihrer Krankheit aufkommen lassen, Personen vorkommen, die wohl das eine oder andere Symptom der betreffenden Krankheit aufweisen, andere indessen vermissen lassen, oder ein so atypisches, leichtes Krankheitsbild aufweisen, daß es geradezu unmöglich wird, aus dem klinischen Bilde allein eine Diagnose zu stellen. So verläuft auch die bazilläre Dysenterie nicht selten in außerordentlich leichter Form, unter dem Bilde einer mäßigen Diarrhöe, einer leichten Kolik, so daß der unbefangene Beobachter ohne bakteriologische Untersuchung nicht leicht eine Ruhr diagnostizieren wird; ja sehr häufig fühlen sich die Patienten dabei so wenig krank, daß sie gar nicht den Arzt konsultieren. Da aber auch derartig Leichtkranke in ihren schleimhaltigen Fäces Unmengen von Ruhrbazillen ausscheiden, so erhellt ohne weiteres, eine wie große Gefahr gerade sie für ihre Umgebung darstellen, um so mehr, als solche Individuen keine Vorsichtsmaßregeln beobachten, da sie gar nicht auf den Gedanken kommen, daß sie an einer ansteckenden Krankheit leiden und selbst, wenn der Arzt ihre leichte Krankheit als Ruhr erkennt, erfahrungsgemäß sehr schwer davon zu überzeugen sind.

Bisweilen ist beobachtet worden, daß besonders gegen Ende einer Epidemie derartig leichte Fälle häufiger sind (LEINER[226, 227], JEHLE[163, 164, 166]), und besonders in der kühleren Jahreszeit verläuft die Ruhr gern unter so leichten Symptomen, so daß SHIGA[328, 329] geradezu von der »Winterdiarrhöe« als einer besonderen Form der Ruhr spricht. Er wie auch SPRINGFELD[336] nehmen auf Grund vielfacher Beobachtungen an, daß durch solche leichten Fälle die Ruhr über den Winter hinweggebracht wird; mehrfach konnten sie in Gegenden, in welchen die Ruhr Jahr für Jahr auftrat, noch nachträglich feststellen, daß in manchen Familien

während des Winters im Verlauf von Wochen und Monaten nach und nach mehrere Familienmitglieder an Durchfällen mit und ohne Kolikschmerzen gelitten hatten.

Daß die Ruhr keineswegs, wie oft angenommen wird, eine an die warme Jahreszeit gebundene Krankheit ist, beweisen Ruhrepidemien, die mitten im Winter zur Beobachtung kamen (ZINSSER[381]).

Besonders gern verläuft die Ruhr bei Kindern in atypischer Form, unter dem Bilde einer einfachen Sommerdiarrhöe, wie die Untersuchungen von JEHLE & CHARLETON[166] sowie von STRONG[343], FLEXNER und seinen Schülern[119] sowie WEAVER & TUNNICLIFF[390] gelehrt haben. Dies gilt nicht nur von den durch die giftarmen Ruhrbazillen (JEHLE[164], LEINER[224], HENNON[148], MANICATIDE[388]), sondern auch von den durch die SHIGA-KRUSEschen Bazillen hervorgerufenen Kinderdysenterien (WOLLSTEIN[374], JEHLE[163], DUVAL & BASSET[100], HASTINGS[146], LA FETRA & HOWLAND[108], ROTCH[308], MANICATIDE[388]). Den letztgenannten Typus wollen DUVAL & BASSET[100] so häufig bei diarrhöekranken Kindern gefunden haben, daß sie und BOOT[33] ihn geradezu als Erreger der Sommerdiarrhöe der Kinder bezeichnen.

Hier handelt es sich indessen wohl um einen diagnostischen Irrtum der genannten Autoren. Sieht man sich ihre Krankengeschichten an, so erkennt man ohne weiteres, daß sämtliche Fälle, in welchen Dysenteriebazillen nachgewiesen werden konnten, regelmäßig auch wichtige, für Dysenterie typische Symptome aufwiesen, wie schleimige oder schleimig-blutige Stühle, oder, soweit die Fälle zur Sektion kamen, diphtherische oder geschwürige Veränderungen der Darmschleimhaut. Mit Recht betonen deshalb im Gegensatz zu DUVAL & BASSET MARTHA WOLLSTEIN[375], SCHWARZ[321], COLLINS[54], JEHLE[164], MORGAN[252] und MANICATIDE[388], daß man einen Unterschied zwischen der »Dysenterie der Kinder« und der »einfachen Sommerdiarrhöe« machen müsse, bei welch letzterer es ihnen nie gelungen ist, Dysenteriebazillen nachzuweisen, während dies bei ersterer fast stets gelingt.

PEASE & SHAW[285] heben ausdrücklich hervor, daß bei den von ihnen beobachteten Fällen von Kinderdiarrhöe, die durch den Flexner-Bacillus hervorgerufen war, stets ein Zusammenhang mit Dysenterieepidemien festzustellen war.

Davon, daß in der Tat bei dysenteriekranken Kindern die Beimengung von Schleim zu den Fäces nur gering oder von sehr kurzer Dauer sein kann, so daß sie nur bei aufmerksamer Untersuchung der Entleerungen festgestellt werden kann, konnte sich Verf. gemeinsam mit KANTOROWICZ*) bei jener bereits oben erwähnten, im Herbst 1907 in Berlin beobachteten Epidemie von Y-Dysenterie überzeugen. Man kann daher KRUSE[220] und KNÖPFELMACHER[186] nur zustimmen, wenn sie sagen, daß jede follikuläre Enteritis bei Kindern wenigstens den Verdacht auf Ruhr wachrufen müßte.

In gleicher Weise wie die Leichtkranken können auch gesunde Bazillenträger und Dauerausscheider zur Verbreitung der Ruhr beitragen, da auch diese es an der nötigen Vorsicht fehlen lassen, weil sie nicht ahnen, welche Gefahr ihrer Umgebung von ihrer Seite droht.

Ob bei der Dysenterie sogenannte gesunde Bazillenträger vorkommen, d. h. gesunde Individuen, die Ruhrbazillen aufgenommen haben und, ohne selbst auch nur geringfügig zu erkranken, in ihren Fäces wieder ausscheiden, ist noch nicht sicher festgestellt. Die wenigen bis jetzt beschriebenen Fälle, in welchen Ruhrbazillen bei gesunden Menschen gefunden wurden, welche niemals an Ruhr gelitten haben wollten (CONRADI[56], COLLINS[54], FLEXNER & HOLT[119]), lassen auch die Deutung zu,

*) Bisher nicht veröffentlicht.

daß es sich um Dauerausscheider gehandelt hat, deren primäre Krankheit so leicht verlaufen ist, daß sie nicht als Ruhr erkannt wurde.

Bei den fünf von Conradi beschriebenen Fällen aus der Gegend von Metz (Befund von Shiga-Kruse-Bazillen) handelte es sich durchweg um gesunde Kinder, deren Geschwister oder Eltern zu gleicher Zeit an Ruhr litten.

Collins fand bei zwei Kindern, die angeblich in den letzten Jahren nie an ruhrartigen Erkrankungen gelitten hatten, je einmal den Bacillus Flexner und Y. Auch Duval & Basset[119] berichten, daß sie zweimal in den Stühlen von Gesunden, und M. Wollstein[119], daß sie dreimal in den Leichen von Kindern, die ebenso wie jene nie an Dysenterie gelitten haben sollten, Ruhrbazillen gefunden hätten; der Darm der letzteren zeigte indessen katarrhalische Veränderungen. Ebenso will Ford[122] in den Leichen von nicht an Ruhr Verstorbenen häufig Ruhrbazillen nachgewiesen haben.

Dagegen ist durch eine ganze Anzahl einwandfreier Beobachtungen das Vorkommen von Ruhrbazillen-Dauerausscheidern festgestellt worden, d. h. von Individuen, bei welchen nach überstandener Ruhr die Ausscheidung von Ruhrbazillen in den Fäces fortbestand. Allerdings scheint es sich nach den bis jetzt vorliegenden Nachrichten bei dieser Dauerausscheidung seltener um eine regelmäßige Ausscheidung bei vollkommenem Wohlbefinden zu handeln, sondern häufiger um eine in mehr oder weniger unregelmäßigen Intervallen bei Gelegenheit leichter Rezidive auftretende Ausscheidung bei an chronischer Ruhr leidenden Individuen. Gerade diese leichten Rückfälle werden aber deshalb besonders gefährlich, weil sie meist nicht beachtet, noch viel weniger aber als Ruhranfälle gewürdigt werden. So kommt es denn, daß jeder dieser Dauerausscheider unter günstigen Bedingungen ein neues Ansteckungszentrum bilden kann (Negri & Pane[265]).

Über eine ganze Reihe von solchen Dauerausscheidern finden sich Nachrichten in der Literatur. So wird in dem Bericht des preußischen Kriegsministeriums über die Döberitzer Ruhrepidemie[361] erwähnt, daß ein bei dieser Epidemie an Ruhr erkrankter Soldat während eines Erholungsurlaubes in seiner Heimat an einem leichten Rezidiv erkrankte und zur Entstehung einer kleinen Ruhrepidemie Veranlassung gegeben hat.

Pfuhl teilt an anderer Stelle desselben Berichtes mit, daß er auch bei drei Soldaten, die in China Ruhr durchgemacht hatten, nach ihrer Rückkehr nach Deutschland noch 1 Jahr nach ihrer Erkrankung Ruhrbazillen nachweisen konnte. Ebenso hat er bei Morgenroth[253], der in China zweimal Ruhr durchgemacht hatte und nach seiner Rückkehr nach Deutschland zeitweise an Durchfall litt, Flexner-Bazillen im Stuhl gefunden.

Eckert[102] fand in China mehrfach bei Leuten, die Ruhr überstanden hatten, noch monatelang nach Aufhören der klinischen Erscheinungen Ruhrbazillen in den Fäces. Bei einem Chinakrieger stellte er noch 9 Monate nach Ablauf der Krankheit Ruhrbazillen vom Typus Flexner fest. Der Mann bekam bald darauf ein Rezidiv.

Lentz[231] fand in Saarbrücken bei einem Soldaten, der bereits während der Rekonvaleszenz nach einer Y-Dysenterie 5 Wochen nach klinischer Genesung noch Ruhrbazillen ausgeschieden hatte, 5 Monate, nachdem die Ausscheidung sistiert hatte, wiederum Ruhrbazillen im Stuhl, als der Betreffende an einem ganz leichten Rezidiv litt, das sich in geringem schmerzhaften Ziehen in der Gegend des Colon descendens und in häufigerem dünnbreiigem Stuhlgang, dem etwas Schleim beigemengt war, äußerte. Bei einem anderen Sol-

daten desselben Regiments, der 1 Jahr zuvor Ruhr durchgemacht, jetzt aber kurz vor Ausbruch der neuen Epidemie mehrere Tage lang an Schmerzen in der linken Bauchseite und Durchfall gelitten hatte, konnte LENTZ, als er ihn $1^1/_2$ Monate später in anfallsfreier Zeit untersuchte, zwar in den schleimhaltigen Fäces keine Ruhrbazillen, wohl aber eine Serumreaktion von 1 : 100 gegenüber Y-Bazillen, nachweisen und glaubt daraus den Schluß ziehen zu dürfen, daß jener Durchfall ein Ruhrrezidiv gewesen sei und zu dem Ausbruch der neuen Ruhrepidemie Veranlassung gegeben habe.

KRUSE[220] wies bei einer Frau Ruhrbazillen nach, die 3 Jahre zuvor an Ruhr gelitten hatte und seitdem mehrmals an Rückfällen erkrankt war; ebenso[218] bei einem Husaren, der 1905 Ruhr durchgemacht hatte (KRUSE spricht ohne nähere Bezeichnung des Typus von Pseudodysenterie, nach mündlicher Mitteilung handelte es sich um seinen Typus A). Krankheitserscheinungen bot der Husar nicht.

NEGRI & PANE[265] sahen einen 65 Jahre alten Bauer, der im November 1905 an Dysenterie gelitten hatte und seitdem häufig über Leibschmerzen und Durchfälle klagte; im November 1906 konnten sie in seinen Fäces SHIGA-KRUSEsche Bazillen nachweisen, während sein Blutserum diesen Typ noch in der Verdünnung 1 : 300 agglutinierte.

LUCKSCH[236] berichtet, daß von den von ihm beobachteten Ruhrkranken, 54 Geisteskranken, die an Y-Dysenterie litten, die Hälfte chronische Dysenterie behielten. Diese Chronischkranken bekamen oft noch nach Wochen und Monaten Rezidive und steckten dann gesunde Saalgenossen an. Einige der Chronischkranken starben noch in späteren Monaten an Marasmus.

HILLEBRECHT[154] und BOFINGER[32] beobachteten bei den in Südwestafrika an Ruhr erkrankt gewesenen Soldaten häufig noch wochen- und monatelang dauernde Neigung zu Durchfällen mit Schleim und Blutbeimengungen in den Fäces. BOFINGER vermutet, daß in diesen Schleimfäces Ruhrbazillen enthalten gewesen sind.

Eine Bestätigung erfährt diese Ansicht durch eine Beobachtung von KÜSTER[224], der bei einem früheren Deutsch-Südwestafrika-Krieger, der 1905 in Afrika Dysenterie durchgemacht hatte, 1908, also noch 3 Jahre später, Dysenteriebazillen vom Typus Shiga-Kruse nachweisen konnte. Der Mann hatte seit seiner Dysenterieerkrankung häufig an Durchfällen mit schleimig-blutigen Entleerungen gelitten, die ohne äußere Veranlassung auftraten und oft nur einen Tag andauerten. Erst nach mehrfacher Untersuchung gelang der Nachweis der Ruhrbazillen in den Fäces des Patienten, dessen Serum die Shiga-Kruse-Bazillen in der Verdünnung 1 : 500 agglutinierte. Bei einer rektoskopischen Untersuchung zeigten sich auf der Mastdarmschleimhaut des Patienten polypöse, leicht blutende und oberflächlich ulcerierende Wucherungen.

Ob dagegen die Annahme von KONRICH[195], daß die von ihm beobachtete Ruhrepidemie in Triptis und Umgegend durch einen Bazillenträger hervorgerufen war, einen Dragoner, der in Südwestafrika $^1/_2$ Jahr zuvor an Ruhr erkrankt war, zu Recht besteht, ist leider nicht mit Sicherheit erwiesen. Das bei dem vermeintlichen Bazillenträger gefundene Stäbchen weicht in wichtigen kulturellen Eigenschaften von dem Shiga-Kruse-Bacillus, der jene Epidemie verursachte, doch so erheblich ab, daß trotz seiner hohen Agglutinabilität durch Shiga-Kruse-Serum KONRICHS Zweifel an der Identität der beiden Bazillen durchaus gerechtfertigt erscheinen.

Endlich hat HEUSER (nach mündlicher Mitteilung an den Verf.) vor kurzem bei der systematischen Untersuchung aller Insassen einer Irrenanstalt, in der mehrfach Ruhrepidemien geherrscht hatten, in den anscheinend ganz normalen

und keinen Schleim enthaltenden Fäces von drei Geisteskranken Ruhrbazillen vom Typus Y nachweisen können. Sie hatten in letzter Zeit weder an Ruhr noch an verdächtigen Durchfällen gelitten.

Diese letzterwähnten Fälle lehren, daß die Ansicht von KRUSE[220], daß die Ruhrbazillenträger nur zu Zeiten eines Rezidivs für ihre Umgebung gefährlich werden, nicht ganz zu Recht besteht, sondern daß auch in rezidivfreien Intervallen von ihnen Ruhrbazillen ausgeschieden werden können. In der Regel handelt es sich aber bei diesen Dauerausscheidern nicht um vollständig gesunde Individuen, sondern vielmehr um chronisch Kranke, die nur gelegentlich unter einer oft nur geringen Neigung zu leichten Durchfällen zu leiden haben. Nach KRIEGE[210] sollen etwa 3% aller Ruhrkranken eine chronische Dysenterie zurückbehalten. Da diese Zahl indessen an einem nicht besonders großen Krankenhausmaterial gewonnen ist, dürfen wir mit KRUSE[220] annehmen, daß diese Zahl etwas hoch gegriffen ist, da ja leichte Ruhrfälle, die auch weniger zum Chronischwerden neigen, gewöhnlich nicht ein Krankenhaus aufsuchen.

Als Stätte der Vermehrung der Ruhrbazillen bei den Dauerausscheidern müssen wir nach den bisherigen Beobachtungen lediglich die Darmwand ansehen, vor allem atonische Darmgeschwüre. Die Gallenblase, die bei Typhusbazillenträgern eine so große Rolle spielt, kommt bei der Ruhr jedenfalls nicht in Betracht. Experimentell hat dies auch VINCENT[365] festgestellt, der bei mit Flexner-Bazillen infizierten Kaninchen die Krankheitserreger niemals in der Galle nachweisen konnte, vielmehr sah, daß Flexner-Bazillen in der Galle schnell zugrunde gehen. Er schließt daraus, daß sich die Ruhrbazillen bei Dauerausscheidern nicht in der Gallenblase, sondern in der Darmwand und den Darmdrüsen vermehren.

Wie langsam bisweilen bei Ruhrrekonvaleszenten die Geschwüre im Darm abheilen können, davon konnte sich Verf. gemeinsam mit KANTOROWICZ gelegentlich der bereits oben erwähnten Berliner Epidemie überzeugen*). Wir untersuchten mehrere unserer Patienten mit dem Rektoskop und konnten so die Geschwürsbildung im Rektum und die fortschreitende Heilung der Geschwüre beobachten. Dabei sahen wir bei zwei Patienten noch 4 bzw. 8 Wochen nach erfolgter klinischer Genesung und 3 bzw. 5 Wochen, nachdem zum letztenmal der Bazillennachweis aus den Fäces gelungen war, vereinzelte Geschwüre auf der hochroten Schleimhaut des Mastdarmes. Allmählich heilten diese Geschwüre ab, und zwar die obersten zuerst und die dem Anus nächsten zuletzt, und zugleich mit dem letzten Geschwür verschwand auch die Rötung der Darmschleimhaut.

Einen ähnlichen Befund erhob, wie oben erwähnt, KÜSTER[221] mittels des Rektoskops bei seinem Bazillenträger, der 3 Jahre nach überstandener Ruhr noch Shiga-Kruse-Bazillen ausschied.

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß, solange Geschwüre auf der Darmschleimhaut vorhanden sind, auch Ruhrbazillen im Grunde der Geschwüre lagern und jederzeit zur Entstehung eines Rezidivs Veranlassung geben können. Weitere, vor allem rektoskopische Untersuchungen bei chronischen Bazillenträgern müssen noch Klarheit darüber schaffen, ob auch, ohne daß atonische Geschwüre im Mastdarm nachweisbar sind, Ruhrbazillen ausgeschieden werden können.

*) Bisher noch nicht veröffentlicht.

Nächst den Kranken selbst kommen für die Übertragung der Ruhr die Wäsche und sonstigen Effekten der Kranken in Betracht, die mit Ruhrkeimen infiziert sind. Auch Nahrungsmittel sind als Überträger der Ruhr angeschuldigt worden, besonders Milch (STRONG[343], HENNON[148], ZINSSER[381], ORR[276]). Stets handelt es sich hier jedoch um Nahrungsmittel, die erst mittelbar durch mit Ruhrkeimen infiziertes Wasser, mit welchem z. B. die Milchgefäße gereinigt waren (ORR) oder durch Fliegen, welche vorher auf Ruhrfäces gesessen hatten (VEEDER[359], HOPPE-SEILER[159], SCHMIEDICKE[361], BIRT[24], LUCKSCH[236], FAICHNIE[106], HILLEBRECHT[154], KORENTSCHEWSKY[197], SIEBERT[334]), infiziert worden waren.

Daß eine solche rein mechanische Übertragung von Ruhrbazillen aus Ruhrfäces durch Fliegen möglich ist, hat A. AUCHÉ[8] experimentell nachgewiesen, der den bekannten Versuch von FICKER mit Ruhrbazillen wiederholte und so zeigen konnte, daß Fliegen noch 6 Stunden, nachdem sie auf ruhrbazillenhaltigen Fäces oder Reinkulturen von Ruhrbazillen gesessen hatten, lebensfähige Ruhrkeime an ihren Beinen und ihrem Rüssel hatten.

Das Wasser spielt bei der Übertragung der Ruhr nicht die Rolle, die man ihm früher vindiziert hat (SPRINGFELD[336], RUGE[310, 311]). Vor allem kommt es als Vermittler bei sporadischen Erkrankungen so gut wie gar nicht in Betracht (BUCHANAN[42]). Dagegen kann die Infektion von Brunnen und Trink- oder Gebrauchswasseranlagen mit Ruhrkeimen zu explosivem Ausbruch größerer Epidemien Veranlassung geben.

So konnte SCHMIEDICKE[361] nachweisen, daß die Döberitzer Epidemie ihren Ausgang von einem durch ruhrkranke westfälische Arbeiter infizierten Ziehbrunnen genommen hatte, und in höchst scharfsinniger Weise führte WEIL[369] den Nachweis, daß eine im Brucker Militärlager ausgebrochene Ruhrepidemie ihren Ursprung in der das Lager versorgenden zentralen Wasserleitung hatte, deren Sammelreservoir unterirdischen Zufluß aus einem Wassertümpel hatte, der offen an einer viel begangenen Straße lag und in welchem Zigeuner ihre ruhrkranken Kinder gebadet hatten.

Auch RUGE[311] beobachtete eine Ruhrepidemie, die er auf infiziertes Grubenwasser zurückführen konnte. Ferner machen DEYCKE & RESCHAD[68] für die Ausbreitung der Ruhr in Konstantinopel die ebenso großartigen, wie hygienisch bedenklichen Wasserversorgungsanlagen dieser Stadt verantwortlich, in deren Wasser ihnen einmal auch der Nachweis von Ruhrbazillen gelungen ist. Ebenso konnte KORENTSCHEWSKY[197] im Wasser eines Brunnens Ruhrbazillen nachweisen.

HILLEBRECHT[154] nimmt an, daß auch im Hererofeldzug die Ruhr unter den deutschen Truppen infolge der Verseuchung der Wasserstellen durch ruhrkranke Hereros eine so starke Ausbreitung erfahren hat. Der gleichen Ursache gibt FAICHNIE[107] an der starken Verseuchung der englischen Truppen im südafrikanischen Feldzug schuld.

Neuerdings teilt SHIGA[333] zwei sehr interessante Fälle von Ruhrübertragung durch infiziertes Wasser mit; im ersten Falle handelte es sich um Trinkwasser, das durch einen an leichter Ruhr leidenden Wasserträger ausgeteilt wurde und zur Erkrankung der Abnehmer führte, im zweiten um Flußwasser, in welchem die Wäsche eines Ruhrkranken gewaschen wurde; eine große Anzahl von Menschen, die zu gleicher Zeit unterhalb jener Stelle in dem Flusse badeten, erkrankten an Ruhr.

Ob auch Staub imstande ist, Ruhrkeime auf Gesunde zu übertragen, wie PFUHL[361], BIRT[24], KORENTSCHEWSKY[197], FAICHNIE[107] und HILLEBRECHT[154] annehmen, erscheint bei der großen Hinfälligkeit der Ruhr-

bazillen gerade gegenüber der Austrocknung wenig wahrscheinlich. Dagegen erscheint die Annahme von Waters[367] durchaus plausibel, daß frisch mit Dysenteriefäces infizierter Erdboden zur Verbreitung der Dysenterie beitragen kann.

Als begünstigende Momente spielen bei der Entstehung der Ruhr außer den bereits in Bd. II dieses Handbuches gewürdigten Verdauungsstörungen nach Blackham[28], Waters[367] und Böse[31] auch Anstrengungen, starke Abkühlung und plötzliche Durchnässung eine nicht zu unterschätzende Rolle, wie ja auch alle die Körperkräfte schädigenden Momente, vorausgegangene Krankheiten, Malaria, Typhus, Alkoholmißbrauch, einen höchst ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit haben können.

Ebenso ist es eine immer wiederkehrende Beobachtung, daß allgemein ungesunde hygienische Verhältnisse, schmutzige, dunkle und mangelhaft gelüftete Wohnungen, die Zusammenpferchung größerer Menschenmassen in kleinen unzureichenden Wohnungen der Ausbreitung der Ruhr ganz außerordentlich Vorschub leisten (Guiteras & Agramonte[142], Springfeld[336], Bornträger[34, 35]).

In gleicher Weise begünstigend wirken mangelhafte (Deycke & Reschad[68]) und unsaubere (Dörr[87]) Abortanlagen, sowie primitive Bräuche, wie z. B. die Reinigung des Eßgeschirrs mit Gras und Sand in Indien (Waters[367]).

Daß die Ruhr ihre größte Ausdehnung vorzugsweise im Spätsommer und Herbst erreicht, hängt wohl in erster Linie damit zusammen, daß erfahrungsgemäß in dieser Zeit die Menschen am meisten zu Katarrhen der Verdauungswege neigen, andererseits aber gerade in dieser Zeit die Ernte, Märkte, Manöver, und vielfach auch Feste (Kirmeß) eine lebhaftere Fluktuation der Bevölkerung und ein Zusammenströmen größerer Menschenmassen mit sich bringen, alles Momente, die der Verbreitung der Ruhr wie auch anderer Infektionskrankheiten Vorschub leisten.

Prophylaxe und Bekämpfung.

Aus dem im vorigen Kapitel Gesagten geht ohne weiteres hervor, nach welchen Gesichtspunkten zur Verhütung und Bekämpfung der Dysenterie verfahren werden muß. Das wirksamste Mittel gegen die Ruhr ist Reinlichkeit; da erfahrungsgemäß die Infektionserreger in weitaus den meisten Fällen durch die Hände in den Mund gelangen, bietet schon das regelmäßige Waschen der Hände vor dem Essen oder dem Hantieren mit Nahrungsmitteln einen nicht zu unterschätzenden Schutz gegen eine Infektion. Personen, welche mit Ruhrkranken in unmittelbare Berührung kommen, müssen ihre Hände gründlich desinfizieren, sobald sie am Krankenlager zu tun gehabt haben. Sie dürfen nicht im Krankenzimmer ihre Mahlzeiten einnehmen und müssen durch Anlegen eines besonderen Überkleides im Krankenzimmer verhüten, daß sie etwa mit ihrer Kleidung Ruhrkeime verschleppen.

Zur Verhütung der Weiterverschleppung der Ruhr ist in erster Linie auf die Unschädlichmachung der Darmentleerungen der Kranken zu achten und eine möglichst strenge Isolierung der Patienten zu erstreben. Um aber auch alle Leichtkranken, gesunden Bazillenträger und Dauerausscheider herauszufinden, muß die ganze Umgebung von Ruhrkranken gründlich untersucht werden. Zum wenigsten empfiehlt es sich, die

Stuhlgänge aller Personen in der Umgebung von Ruhrkranken auf das Vorhandensein von Schleim und Ruhrbazillen zu untersuchen. Da aber chronische Bazillenträger zeitweise beide in ihren Stuhlgängen vermissen lassen können, wird man in besonderen Fällen, in denen der Verdacht gerechtfertigt ist, daß man es mit chronischen Bazillenträgern bezw. chronisch Kranken zu tun hat, sich mit Vorteil des Rektoskops zur Feststellung atonischer Mastdarmgeschwüre bedienen können (LENTZ[232], KÜSTER[224]).

Man wird die betreffenden Personen um so leichter überreden können, diese Untersuchung an sich vornehmen zu lassen, als man ihnen mit ziemlicher Sicherheit Heilung von etwa vorhandenen atonischen Ruhrgeschwüren in Aussicht stellen kann. Man kann nämlich, wie sich Verf. gemeinsam mit KANTOROWICZ*) überzeugt hat, solche Geschwüre mit in 2 proz. Argentum nitricum-Lösung getauchten Stieltupfern oder auch mit an langer Sonde angebrachtem Lapisstift direkt ätzen und so ihre Heilung beschleunigen. Wo indessen die häufigere Anwendung des Rektoskops unangebracht erscheinen sollte, kann man versuchen, denselben Erfolg durch hohe Einläufe mit Argentum nitricum-Lösung 1 : 200,0, auf die man zur Neutralisierung des Argentum nitricum 2—5 Minuten später eine hohe Mastdarmausspülung mit 1 l Kochsalzlösung folgen läßt, zu erzielen (LENTZ[231]). FORD[121] empfiehlt bei chronischer Ruhr auch hohe Einläufe mit folgender Lösung:

Eucalyptoli	1,5
Eucalypti gummi	2,5
Aq. dest. ad	1500,0.

LENTZ[231] hat diese Therapie im Wechsel mit Eingießungen von Argentum nitricum-Lösung bei einem chronischen Bazillenträger mit anscheinend gutem Erfolg angewandt.

Da es praktisch nicht durchführbar ist, gesunde Bazillenträger zu isolieren, so muß man sie und ihre Umgebung auf die durch ihren Zustand bedingte Gefahr, besonders auch auf die Gefährlichkeit etwaiger leichter Rezidive, aufmerksam machen, sie zur Reinlichkeit anhalten und immer wieder darauf hinweisen, daß sie ihre Stuhlgänge und Wäsche desinfizieren. Natürlich ist es zur Durchführung letzterer Maßnahme notwendig, daß ihnen Desinfektionsmittel in genügender Menge aus öffentlichen Mitteln zur Verfügung gestellt werden. Durch wiederholte bakteriologische Untersuchung ihrer Fäces wird man zweckmäßig die Bazillenausscheidung kontrollieren.

FORD[121] will bei chronisch Kranken auch von der Anwendung des Ruhrheilserums guten Erfolg gesehen haben, das er neben der bereits beschriebenen lokalen Behandlung bei seinen Patienten anwandte. Auch VAILLARD & DOPTER[353] wollen einen Chronischkranken, der 5 Monate lang jeglicher medikamentöser Behandlung getrotzt hatte, durch drei Seruminjektionen geheilt haben.

Nächst der Aufmerksamkeit gegenüber den kranken und gesunden Infektionsträgern spielt im Kampfe gegen die Ruhr die Sorge für gesunde, helle, luftige und geräumige Wohnungen, für gute Wasserversorgung und einwandfreie Beseitigung der Abwässer, Abfallstoffe und Fäkalien die größte Rolle, alles Mittel, welche geeignet sind, den Sinn

*) Noch nicht veröffentlicht.

für Reinlichkeit zu heben und so den wichtigsten Förderer der Ruhr, den Schmutz, zu beseitigen.

Wie wichtig die Durchführung dieser letztgenannten allgemeinen hygienischen Maßnahmen besonders unter kriegerischen Verhältnissen werden kann, zeigen die interessanten Schilderungen von Hillebrecht[154] und Dansauer[65] über die unter den deutschen Truppen im Herrofeldzug in Deutsch-Südwestafrika ausgebrochene Ruhrepidemie.

Auch im Regierungsbezirk Danzig hatte die energische Durchführung allgemeiner hygienischer Maßnahmen im Verein mit der Unschädlichmachung der Infektionsträger (auch der Leicht- und Chronischkranken) den Erfolg, daß der früher schwer verseuchte Bezirk in 3 Jahren annähernd ruhrfrei wurde (Bornträger[35]).

Von Kruse[217] und Shiga[328] ist auch der Vorschlag gemacht worden, zum Schutz größerer geschlossener Verbände und unmittelbar von der Ruhr bedrohter Gegenden Schutzimpfungen (aktive Immunisierungen) gegen die Ruhr durchzuführen. Shiga hat zu diesem Zweck in einer von Ruhr stark heimgesuchten japanischen Provinz 10000 Menschen mittels seiner sogenannten Simultanmethode immunisiert. Wenn von seinen Geimpften im Vergleich mit den Nichtgeimpften auch prozentual gleich viele an Ruhr erkrankten, so erreichte Shiga doch durch seine Impfungen, daß die Mortalität bei den Geimpften auf 0 herabging gegenüber einer solchen von 40% bei den Nichtgeimpften.

Auch zum Schutze des Pflegepersonals ist bei der hohen Infektiosität der Ruhr die aktive Immunisierung ratsam. In größeren Anstalten, besonders Irrenanstalten, dürfte sie sich nach den ermutigenden Versuchen von Lucksch[236] und Shiga[331] als ein wirksames Mittel gegen die gerade dort oft sehr hartnäckige und allen Bekämpfungsmaßnahmen trotzende Krankheit erweisen.

Anhang.

Neben den in vorstehender Abhandlung beschriebenen Ruhrerregern sind in den Stühlen Ruhrkranker noch eine ganze Reihe in dieselbe Gruppe gehöriger Bakterien gefunden worden, die aber mit dem Ruhrprozeß in keinem ätiologischen Zusammenhang standen, sondern mehr zufällige Befunde darstellen (v. Drigalski[361], Pfuhl[361], Schmiedicke[361], Lentz[230], Morgenroth[253], Eckert[102], Duval & Shorer[101], Torrey[346], Stein[340]). Es finden sich also bei der Ruhr ganz ähnliche Verhältnisse, wie bei der Cholera und dem Typhus. Bisweilen sind solche Stäbchen bei Ruhrkranken auch allein ohne einen der bekannten Ruhrerreger nachgewiesen und dann als Erreger der betreffenden Krankheit angesprochen worden (Jehle[164], Leiner[228]). Ein Beweis für ihre ätiologische Bedeutung konnte indessen in keinem Falle erbracht werden; nicht einmal eine geringfügige Agglutinationsreaktion des Krankenserums gegenüber diesen Bazillen konnte nachgewiesen werden, so daß die Behauptung von ihrer ätiologischen Bedeutung völlig in der Luft schwebt.

Anders scheinen indessen die Verhältnisse bei den von Deycke[67, 68] in Konstantinopel bei Ruhrkranken gefundenen Stäbchen zu liegen, die ebenfalls in die Gruppe der Ruhrbazillen gehören.

Deycke & Reschad beobachteten in Konstantinopel zwei Formen der Dysenterie, eine leicht verlaufende, die durch den Flexner-Bacillus veranlaßt war, und eine von jener deutlich verschiedene, im allgemeinen schwer verlaufende

Form, bei welcher sie in den Stühlen der Kranken und in den inneren Organen, besonders der Milz und dem Blut der der Krankheit Erlegenen ein wohlcharakterisiertes, »koliformes, unbewegliches und geißelloses Stäbchen« nachweisen konnten. Mit Anilinfarben färbte es sich gut, bei Gramfärbung nahm es die Kontrastfarbe an. Seine hauptsächlichsten kulturellen Eigenschaften waren folgende: knopfförmiges Wachstum auf Gelatine, flache, transparente Kolonien auf gewöhnlichem, blaue durchscheinende Kolonien auf v. DRIGALSKI-CONRADIschem Agar, Vergärung von Traubenzucker, keine Veränderungen der Milch, starke Indolbildung in Bouillon und Peptonwasser, kaum sichtbares Wachstum auf der Kartoffel, Rotfärbung und Vergärung von Mannit- und Maltose-Lackmusagar. Durch das Blutserum einer großen Anzahl der Kranken wurden die Bazillen noch in Serumverdünnungen von 1:30 bis 1:50 agglutiniert. Durch Verfütterung oder rektale Einverleibung von Reinkulturen dieses Stäbchens konnte DEYCKE bei Katzen typische tödlich verlaufende Dysenterie erzeugen. In den Dejektionen und den inneren Organen der Tiere fand sich der Bacillus wieder. Ein nach den Methoden von CONRADI sowie NEISSER & SHIGA aus den Bazillen gewonnenes Toxin erwies sich bei subkutaner Injektion für Versuchstiere als außerordentlich giftig und führte unter Lähmungen und Nephritis zum Tode der Tiere. Bei Gesunden und an einfachen Diarrhöen Leidenden fanden sich die Bazillen nicht, auch wurden sie von deren Serum nicht agglutiniert. Dagegen konnten DEYCKE & RESCHAD den Bacillus in dem Wasser einer Zisterne nachweisen, in deren Umgebung mehrere Ruhrfälle vorgekommen waren.

MARTINI & LENTZ[246, 229], die die DEYCKEschen Stäbchen mit verschiedenen anderen Ruhrbazillen verglichen, konnten im wesentlichen die Angaben von DEYCKE bestätigen, sie fanden jedoch, daß die Bazillen den v. Drigalski-Conradi-Agar rot färbten, dagegen den Maltose-Lackmusagar unter Gasbildung blau ließen.

Wenn auch die von DEYCKE & RESCHAD angeführten Momente noch nicht genügen, um die ätiologische Bedeutung des von ihnen nachgewiesenen Stäbchens gegen jeden Zweifel zu sichern, so wird man ihnen doch die Berechtigung ihrer Vermutung, daß dieser Bacillus die in Frage stehende Krankheit veranlaßt haben kann, nicht ohne weiteres abstreiten können. Auffällig ist allerdings, daß diese Stäbchen noch an keinem Punkte der Erde wieder gefunden sind, ein Umstand, der KRUSE[218] und KEMP[176] an der ätiologischen Bedeutung dieser von ihnen als »Paradysenteriebazillen« bezeichneten Stäbchen zweifeln läßt. Der letztere hat ähnliche Bazillen in den Stühlen verschiedener an Dysenterie, Typhus und Enteritis leidender Kranker und auch bei Gesunden gefunden, zum größten Teil also unter Verhältnissen, unter denen ihnen sicher eine Eigenschaft als Krankheitserreger nicht zukam; aber weder konnte er sie mit den DEYCKEschen Bazillen identifizieren, noch waren seine Stämme katzenpathogen.

Ein neuerdings von ABE[1] als Erreger einer größeren Ruhrepidemie in Japan beschriebenes bewegliches Bacterium gehört, soweit man das nach der unvollkommenen Beschreibung beurteilen kann, in die Gruppe des Bact. coli commune. Es wurde vom Krankenserum bis zur Serumverdünnung 1:300 agglutiniert. Den Shiga-Kruse-Bacillus agglutinierte das Krankenserum nicht; dieser Mikrobe fand sich auch nicht in den Stühlen der Kranken, auf das Vorhandensein der Typen Flexner, Y und Strong hat ABE anscheinend nicht gefahndet.

Gleichfalls in die Gruppe des Bact. coli commune gehörige Stäbchen haben Geirsvold [132] sowie Bowman [37] bei Dysenterie-Kranken nachgewiesen und als Krankheitserreger angesprochen.

Literatur.

1 Abe, Nakao. Über die Ätiologie der Dysenterie. Arch. f. Hyg. 1908, Bd. 65, Heft 2.

2 Almquist, E. Studien über das Verhalten einiger pathogenen Mikroorganismen bei niedriger Temperatur. Ctrlbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 48. Heft 2.

3 Amako, T. Dysenterieepidemien und Bazillentypen. Epidemiologisch-bakteriologische Beobachtungen über die Dysenterie der Stadt Kobe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf. 1908, Bd. 60, Heft 1.

4 Amos, Sheldon. A critical review of recent works on the etiology and pathology of dysentery. Journ. of pathol. and bakt. 1902, Vol. VIII, No. 3.

5 Anders. The treatment of acute dysenterie. Journ. of the Amer. med. Assoc. 1903, Vol. XLI, No. 8.

6 Andrado, Eduardo (Florida Board of Health). Die Verwendung von Glycerin als Differentialmedium für gewisse Bakterien. Orig.-Ref. a. d. Sitzung der Gesellschaft amerikanischer Bakteriologen. Ctrlbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 31, Heft 11/12.

7 Arnaud. Recherches sur l'étiologie de la dysenterie aiguë des pays chauds. Annales de l'Inst. Pasteur 1894, Nr. 7.

8 Auché, A. Transport des bacilles dysentériques par les mouches. Compt. rend. soc. biol. 1906, T. LXI, No. 33, p. 450—452.

9 Auché, B. Le bacille dysentérique à Bordeaux. Compt. rend. de la soc. de Biol. 1905, T. LVIII, Nr. 3, und Presse méd. 1905, Nr. 41.

10 Ders., Pouvoir opsonique du sérum antidysentérique de M. Vaillard-Dopter et du sérum polyvalent de M. M. Coyne-Auché à l'egard des bacilles dysentériques du type Flexner. Comptes rend. Soc. biol. 1908, T. 64, No. 16.

11 Auché, B., & Campana, R. Le bacille dysentérique, type Flexner dans la dysenterie des enfants. Ibid. T. 59, No. 32.

12 Dies., La Sérothérapie contre la dysenterie des enfants. Revue des maladies de l'enfance 1906, Juni u. Juli.

13 Aveline, H. T. S., Boycott, A. E., & Macdonald, W. F. Bacillus dysenteriae of Flexner in relation to asylum dysentery. Journ. of hyg. 1908, Vol. 8, No. 3.

14 Bahr. Ruhrepidemie in Duisburg im Jahre 1904. Zeitschr. für Med.-Beamte, 1905, Heft 10.

15 Barykin, W. A. Über die Behandlung von Ruhr mit specifischem Serum (Russisch). Russkij Wratsch 1905, Nr. 30, 38 u. 39. Ref. Baumgartens Jahresbericht 1907.

16 Beatty, J. Summer diarrhoea and infection. Journ. of the R. Inst. of public health. 1907, Vol. 15, Nr. 1, p. 9—16.

17 Begg, C. Sprue and spurious Dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps, 1905, Vol. 5, p. 119.

18 Bergey, D. H. The reaction of certain water bacteria with Dysentery-immunserum. Journ. of med. research, 1903, Vol. X, Nr. 1.

19 Berne, J. G. The treatment of dysentery. Journ. of trop. med. Vol. VIII, No. 15.

20 Bertrand, L. E. Dysenterie bacillaire et abscès du foie. Bull. de l'Acad. Méd. 1907, Sér. 3, T. 77, No. 1, p. 43, 50.

21 Bertrand & Bauchet. Nouvelle étude bactériologique des selles dans la dysenterie nostras épidémique. Gaz. hebdom. de méd. et de Chir. 1903, No. 40.

22 Besredka. Des endotoxines solubles, typhique, pesteux et dysentérique. Annal. de l'Inst. Pasteur 1906, April, p. 304—310.

23 Beveridge, W. W. O. Notes on a complication of acute dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps 1905, Vol. 5, p. 126.

24 Birt, C. Dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps 1904, Vol. 2, p. 147.

25 Ders., Dysentery in South Africa. Lancet 1906, p. 904.

26 Birt, C., & Eckersley, E. The flagella of dysentery bacilli. Journ. of the Roy. Army med. corps 1905, Vol. 5, p. 138.

[27] Blakham, R. J. Case of fibrous stricture of the rectum following dysentery. Brit. med. Journ. 1903, Vol. 1, p. 847.

[28] Ders., Tropical dysenterie. Lancet 1906, Vol. II, No. 22, p. 1493–1498.

[29] de Blasi, Dante. Vergleichendes Studium einiger Stämme des B. dysentericum. Centralbl. f. Bakt. 1904. I. Abt. Or. Bd. 36, Heft 2 u. (ital.) Ann. d'Igiena sperim, Vol. 14 n. s. f. 1.

[30] Bleier. Krusesche Bazillen aus dem Stuhl eines Dysenterischen. Ges. f. inn. Med. in Wien. Sitz. v. 15. Jan. 1903.

[31] Böse. Beobachtungen und Erfahrungen über Ruhr in Ostasien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1908, Bd. 61, Heft 1.

[32] Bofinger. Über die in Lüderitzbucht beobachteten Ruhrerkrankungen und ihre bakteriologische Untersuchung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. X, Heft 14.

[33] Boot, G. W. The pathology of summer diarrhoeas of children. Journ. of the amer. med. Ass. 1903, June 13.

[34] Bornträger. Die Ruhrepidemie im Reg.-Bezirk Danzig 1895/96. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XXVII, S. 375.

[35] Ders., Ist die Ruhr zurzeit in Preußen auszurotten? Zeitschr. f. Med.-Beamte 1904, Nr. 18.

[36] Bowman. Dysenteric in the Philippines. Journ. of trop. med. 1901, Vol. IV, No. 24 u.: New York med. Journ. 1901, 17. August.

[37] Bowman, Fred B. A series of cases of tropical infantile dysentery with a hitherto undescribed Bacillus as the causative factor. Prel. rep. Philipp. Journ. of St. B. med. sc. 1908, Vol. 3, No. 1, p. 31–38.

[38] Braun, Roussel et Jos. Le bacille spécifique de la dysenterie épidémique. Lyon Médical 1905, No. 1, p. 3.

[39] Broïdo, M. Les dysenteries (étude critique). Thèse Paris, 1903.

[40] Broïdo, S. Des agents pathogènes de la dysenterie. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1903, Anné XV, No. 6.

[41] Brunton, L. A clinical lecture on dysentery and intestinal haemorrhage. Lancet 1903, 4. VII.

[42] Buchanan, W. J. The prevention and treatment of dysentery in institutions in the tropics. Brit. med. Journ. 1902, II. T., p. 843.

[43] Candler, J. P. Dysentery in the London County Asylums, a criticism. Arch. of Neurol. from the pathol. Lab. London County Asylums 1907, Vol. 3.

[44] Castellani. Some researches on the etiology of dysentery in Ceylon. Journ. of Hyg., Okt. 1904, p. 495.

[45] Ders., Dysentery in Ceylon. Journ. Ceylon Branch. Brit. med. Journ. 1904.

[46] Celli. Etiologia della dissenteria ne suoi rapporti col B. coli e colle sul tossine. Annali d'igiene sperimentale. Nuovi seria 1896, Vol. II, Fasc. 2.

[47] Ders., Zur Ätiologie der Dysenterie. Internationale Beiträge zur inneren Medicin. Zum 70. Geburtstage von E. v. Leyden. 1902, Bd. I, Berlin.

[48] Celli und Fiocca. Über die Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bact. 1895, Bd. XVII, Nr. 9/10.

[49] Celli und Valenti. Nochmals über die Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bact. 1899, XXV. Bd.

[50] Chantemesse, A. Le microbe de la dysenterie épidémique. Bull. de l'acad. de méd. Seance 22. VII. 1902, und: Presse méd. 1902, No. 59.

[51] Chantemesse, A., et Widal, F. Sur le microbe de la dysenterie épidémique. Bull. de l'acad. de méd. 1888. 3. sér. T. XIX, p. 522, und: Semaine méd. 1888.

[52] Dies., Über die Priorität der Entdeckung des Ruhrbacillus. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 12.

[53] Chvostek, F. Zur Frage der Immunisierung per os. Wien. klin. Wochenschrift 1908, Nr. 14.

[54] Collins, K. R. A study of the dejecta of normal children and of those suffering from acute and subacute diarrhea with reference to Bacillus dysenteriae. Journal of inf. dis. 1905, Vol. 11, p. 620–626.

[55] Conradi, H. Über lösliche, durch asepische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr und Typusbazillen. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 2.

[56] Ders., Über eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgegend von Metz. Festschr. z. 60. Geburtst. v. Robert Koch. Jena 1903.

[57] Cordes, L. Results of the examination of fifty one cases of gastrointestinal disturbance in infants and children. Proceed. of the New York Pathol. Soc. 1904, Vol. 8, No. 5.

[58] Coyne, P., et Auché, B. Sérum antidysentérique polyvalent. Compt. rend. de la soc.biol. 1906, T. 51, No. 26, p. 131—133.

[59] Dies., Le sérum antidysentérique polyvalent. Bull. de l'acad. de méd. 1907, Sér. 3, T. 58, Nr. 32.

[60] Dies., Action du sérum antidysentérique polyvalent sur les cobayes inoculés dans la cavité péritonéale avec des cultures du bacille dysentérique de Flexner. Compt. rend. soc. biol. 1908, T. 64, No. 16, p. 829—831.

[61] Dies., Action comparée du sérum de M. M. Vaillard et Dopter et du sérum antidysentérique polyvalent sur les cobayes inoculés dans la cavité péritonéale avec des cultures du bacille dysentérique de Flexner. Ebd., 1908, T. 64, No. 16, p. 831—833.

[62] Curry. Dysenteric diseases of the Philippine islands with special reference to the ameba coli as a causative agent in tropical dysentery. Boston med. and surgical Journ. 1901, No. 8.

[63] Cybulski. Ätiologie der Dysenterie (poln.). Przegl. lekarski, Nr. 18. Ref. i. d. Deutsch. med. Wochenschrift 1905, Nr. 21.

[64] Dabney. Tropical dysentery. Therapeut. Gaz. 1902. No. 4.

[65] Dansauer. Erfahrungen und Beobachtungen über Ruhr in Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907, Bd. 11, Heft 2, S. 45 ff.

[66] le Dantec. Dysenterie spirillaire. Compt. rend. soc. biol. 1903, T. LV, No. 16.

[67] Deycke. Zur Ätiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1901, Nr. 1.

[68] Deicke und Reschad Effendi. Die Dysenterie in Konstantinopel. Für die Türkei. Selbsterlebtes und Gewolltes von Dr. Robert Rieder Pascha. Bd. II. Jena, G. Fischer, 1904.

[69] Desai, V. G. The rational treatment of dysentery. Journ. of. trop. med. 1905, Vol. 8, p. 328—329.

[70] di Donna, A. Untersuchungen über die bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. 1908, 1. Abt. Orig. Bd. 46, Heft 8.

[71] Discussion on Dysentery. British med. Assoc. Journ. of tropical medicine 1902, 15. Aug.

[72] Dombrowski. Zur Biologie der Ruhrbazillen. Arch. f. Hyg. 1903, Bd. 47, Heft 3.

[73] Dopter, Ch. La phagocytose dans la dysenterie. Annales de l'Inst. Pasteur 1900, T. IV, No. 12.

[74] Ders., Effets expérimentaux de la toxine dysentérique sur le système nerveux. Annales de l'Inst. Pasteur 1905, T. 22, Juin.

[75] Ders., La diarrhée simple, forme larvée de la dysenterie bacillaire. Gaz. de hôp. 1905, No. 78, und: Bull. soc. méd. des hôp. 1905, 7 juillet

[76] Ders., Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des animaux immunisés contre les bacilles dysentériques. Compt. rend. soc. biol. 1905, T. I, p. 459.

[77] Ders., Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des malades atteints de dysenterie bacillaire. Ebd., p. 484.

[78] Ders., Précipitines spécifiques dans le sérum antidysentérique. Ebd., T. II, p. 69.

[79] Ders., Sensibilisatrice spécifique dysentérique dans le sérum des animaux vaccinés et des malades. Ann. de l'Inst. Pasteur 1905, T. 19, No. 12.

[80] Ders., La dysenterie bacillaire. Bactériologie. Discussion sur l'unité specifique. Bull. de l'Inst. Pasteur 1906. Année IV, No. 1 u. 2.

[81] Ders., Vaccination antidysentérique expérimentale. Compt. rend. soc. biol. 1907, T. 63, No. 30.

[82] Ders., Vaccination antidysentérique expérimentale. Ebd., 1907, T. 64, 26. X., p. 379.

[83] Ders., Vaccination antidysentérique expérimentale par les voies digestives. Ebd., 1908, T. 64, No. 17.

[84] Ders., Action antiendotoxique du sérum antidysentérique préparé par inoculation intraveineuse de cultures vivantes seules. Ebd., 1908, T. 64, No. 24.

[85] Dopter, Ch., et Sicre. Notes étiologiques sur l'épidémie de dysenterie de la garnison de Paris 1904. Gaz. des hôp. 1905, No. 64.

[86] Dörr, R. Beitrag zum Studium des Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakt. 1903, Bd. XXXIV, Heft 5.

[87] Ders., Beobachtungen über bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. Orig. I. Abt. 1905, Bd. 38, Heft 4 u. 5.

[88] Ders., Über das sogenannte Dysenterieaggressin. Wiener klin. Wochenschrift 1905, 18. Jahrg., Nr. 42.

[89] Ders., Das Dysenterietoxin. Vorläufige Mitteilung. Ebd., 1906, Nr. 41.

[90] Ders., Über experimentelle Therapie der Dysenterie nach gemeinsamen Untersuchungen mit R. Kraus. Verh. d. G. d. Naturf. u. Ärzte, Meran 1905, 2. T. Leipzig, 1906.

91 Dörr, R. Das Dysenterietoxin. Jena. Verlag Gustav Fischer, 1907.
92 Ders., Über ungiftige dissoziierbare Verbindungen der Toxine. Wiener klin. Wochenschrift 1907, Jahrg. XX, Nr. 1, S. 5—8.
93 Ders., Das Dysenterietoxin in Kraus' und Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Jena, 1908, I. Bd.
94 Ders., Das Dysenterieantitoxin. Ebd., Bd. II.
95 Dragosch. Die Serumbehandlung der Dysenterie (rumän.). Revista stiintelor medicale 1906. Juli-August. Ref. i. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 49.
96 Duncan. A discussion on dysentery. Brit. med. Journ. 1902, No. 2177, p. 841.
97 Dunham, E. K. A method of separation of colonies of Shiga's bacillus from the colon bacillus. Proc. of the New York Pathol. Soc. 1905, Vol. 2, No. 8.
98 Duprey. Epidemic dysentery in Grenada during the latter months of the year 1901. Journ. of tropical medicine 1902, 1. July.
99 Duval. Another member of the dysentery group. Journ. amer. med. Assoc. 1904, Bd. 43, p. 381.
100 Duval, Ch. W., and Bassett, V. H. The etiology of the summer diarrheas of infants. Centralbl. f. Bakt. 1903, Bd. 33, Heft 1 u.: Journ. of experimental medicine 1903.
101 Duval, C. W., and E. H. Shorer. Results of the examination of seventy nine cases of summer diarrhoea. Proceed. of the New York Pathol. Soc. 1905, Vol. 8, No. 5.
102 Eckert, Hans. Bakteriologische Erfahrungen über die Ruhr in Nordchina. D. mil.-ärztl. Zeitschr. 1906, Nr. 7.
103 Eisenberg, Ph. Über die Verwandtschaft der verschiedenen Dysenteriestämme. Wiener klin. Wochenschrift 1904, Nr. 43.
104 Escherich. Zur Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. 1899, Bd. XXVI, Nr. 13.
105 Ders., Diskussionsbemerkungen i. d. Wien. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 2, S. 101.
106 Eyre. Asylum dysentery in relation to B. dysenteriae. Brit. med. Journ. 1904, No. 2261.
107 Faichnie, N. Varieties, causation and treatment of dysentery on active service. Brit. med. Journ. 1905, p. 325—332.
108 la Fetra and Howland. A clinical study of sixty two cases of intestinal infection by the bacillus dysenteriae (Shiga) in infants. Med. News 1904, 12. March u. Arch. of Pediatr. New York 1904, March.
109 Firth. A comparative study of some dysentery bacilli. Journ. of the Royal army med. corps 1903, Dez.
110 Firth, R. H. An experimental inquiry concerning epidemic or bacillary dysentery. Transact. of the pathol. soc. London 1904, Vol. 55, No. 9.
111 Fish, C. Bacillus dysenteriae. St. Louis Courier of med. 1902, Dec.
112 Fisher, J. W. A study of normal and diarrheal stools for the detection of dysentery or allied organisms, with description of a new bacillus. Journ. of med. res. 1907, Vol. 16, No. 2.
113 Flexner. Report upon an expedition to investigate the diseases prevalent in the Philippines. Bull. of the John Hopkins Hosp. 1900, Oct.
114 Ders., On the etiology of tropic dysentery. Middleton-Goldsmith-Lecture, Philad. med. Journ. 1900, Vol. VI, No. 9, p. 414—424.
115 Ders., The Etiology of tropical Dysentery. Centralbl. f. Bakt. 1900, Bd. 28, Heft 19.
116 Ders., Etiology of dysentery. Journ. of the amer. med. Assoc. 1901, 5. I.
117 Ders., A comparative study of dysenteric bacilli. Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. XXX, Heft 12 u.: University of Pennsylvania Bull. 1901, August.
118 Ders., Bacillary dysentery. Therapeut. Gaz. 1902, No. 4.
119 Flexner and Holt. Bacteriological and clinical studies of the diarrheal diseases of infancy from the Rockefeller Institute for medical research. New York 1904.
120 Flexner, S., and Sweet, E. The pathogenesis of experimental colitis and the relations of colitis in animals and man. Journ. of exper. med. T. VIII, F. 4, p. 514—535.
121 Ford, J. H. The treatment of dysentery. Journ. of trop. med. 1904, Vol. VII, No. 14.
122 Ders., The classification and distribution of the intestinal bacteria in man. Stud. from the Royal Victoria Hosp. Montreal 1903, T. I, No. 5.

123 Foulerton. The etiological significance of Bacillus dysenteriae (Flexner) as tested by the agglutinative reaction with the serum of patients suffering from dysenteric symptoms. Centralbl. f. Bact. 1902, Bd. XXXI, Heft 5.

124 Frost, W. D., und Swenson, Mary W. (Universität von Wisconsin). Notiz über den thermischen Todespunkt von B. dysenteriae Shiga. Orig. Ref. a. d. Sitz. d. Ges. amer. Bakteriologen. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 38, Heft 11/12.

125 Frost, W. D., und Whitmann, R. Die Lebensfähigkeit des Bact. dysenteriae Shiga. Centralbl. f. Bakt. 1905. I. Abt. Ref. Bd. 37, Heft 11/14.

126 Gabritschewsky, G. Über die Technik der Immunisierung von Pferden gegen Dysenterie. Sektion f. Bakt. d. Kais. Ges. f. Naturk. i. Moskau. 1. Nov. Orig. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. 1903. I. Abt. Ref. Bd. 34, Nr. 16/17.

127 Gabritschewsky und Zeitlin. Über die Frage der Vaccination durch den Digestionsapparat. Orig.-Ref. Centralbl. f. Bakt. 1905. I. Abt. Ref. Bd. 36, Heft 1/3.

128 Galli-Valerio. Zur Ätiologie und Serumtherapie der menschlichen Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. 1896, Bd. 20. S. 901.

129 Gay, Frederic P. Vaccination and Serum Therapy against the bacillus of Dysentery. Pennsylv. med. Bull. 1902.

130 Ders., The types of B. dysenteriae (Shiga) in relation to bacteriolysis and serum therapy. An experimental study. Ibid., 1903, Juli-August.

131 Gay, F. P., and Duval, C. W. Acute dysentery associated with the two types of Bacillus dysenteriae Shiga. Ibid., 1903, T. XVI, No. 5/6.

132 Geirsvold, M. Dysenterieepidemien i Aaseral. Norsk mag. for Lågevid. 1902, p. 896.

133 Gillitt, W. Notes on Forster's vaccine treatment of dysentery. Indian med. Gaz. 1908, Vol. 43, Nr. 1.

134 Gioseffi, Mauro. Ein epidemiologischer Beitrag zur bazillären Dysenterie. Allgem. Wien. med. Ztg. 1905, Nr. 37—41.

135 Göbel. Fall von Dysenterie, in China acquiriert. Allgem. med. Zentralzeitung 1906, Jahrg. 75, Nr. 11, S. 195—196.

136 Grigorieff, A. W. Zur Frage der Mikroorganismen bei Dysenterie. Woenno medicinskij Journ. 1891, T. LXXI (russisch). Ref. im Centralbl. f. Bakt. 1892, Bd. 12, Heft 24.

137 Grijns, G. Over het voorkomen van bacillaire dysenterie in Nederlandsch Indie. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie 1908, Deel 48.

138 Guerbet, M. Le bacille dysentérique dans une épidémie en Seine-Inferiéure. Compt. rend. de la soc. biol. 1905, T. 58, No. 18.

139 Guggisberg, H. Über Veränderungen am Zentralnervensystem bei experimenteller Dysenterievergiftung der Kaninchen. Arb. a. d. Inst. z. Erf. d. Inf.-Krankh. i. Bern. Heft 1.

140 Guibaud. La dysenterie. Maladie septicémique. Presse méd. 1903, 19. IX.

141 Ders., La parasitologie de la dysenterie. Arch. de méd. navale 1908, T. 89, No. 5.

142 Guiteras, J., y Agramonte, A. La dysenteria y la Anquilostomiasis en el Asylo de dementes de Mazorra. Rev. de med. trop. 1905, Juni. u. e. Ref. i. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1905, Bd. 9, Nr. 12.

143 Haasler. Über die Folgeerkrankungen der Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1902, Nr. 2 u. 3.

144 Händel. Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittels der Agglutination, der Komplementablenkung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 1908, Bd. 28, Heft 2.

145 Haenisch. Über »Ruhr« in Irrenanstalten. Zeitschr. für Hyg. u. Inf. 1908, Bd. 60, Heft 2.

146 Hastings. A clinical study of the bacillus dysenteriae in Boston and Vicinity. Journ. of the amer. med. Assoc. 1904, 30. IV.

147 Heller. Ist bei der Dysenterievergiftung wesentlich ein echtes Toxin oder ein Endotoxin beteiligt? Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft, S. 30.

148 Hennon, L. Des gastro-entérites du nourisson. Thèse Paris (Bouvald-Jouve) 1906.

149 Hetsch, H. Weiteres zur kulturellen Differenzierung der Ruhrbazillen gegenüber ruhrähnlichen Bakterien. Centralbl. f. Bak. 1903, Bd. XXXIV, Heft 6.

150 Ders., Über die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrbuch 1904.

[151] Hewlett, R. T. The etiology of epidemic diarrhoea. Journ. of prevent. med. 1905, Vol. 13, Nr. 8.

[152] Hida, O., und Toyoda, H. Aktive Immunisierung per os. Saikin-gaku-Zasshi 1907, Nr. 138. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Heft 11/13.

[153] Hilgermann. Zur Kasuistik der Pseudodysenterie. Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 46.

[154] Hillebrecht, G. Über ruhrartige Erkrankungen in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1905, Bd. 9, Nr. 9.

[155] Hiss, Ph. H. New and simple media for the differentiation of the colonies of typhoid, colon and allied bacilli. Journ. of med. res. 1902, Vol. VIII, p. 148.

[156] Ders., On fermentative and agglutinative characters of bacilli of the »dysentery proup«. Ebd., 1904, Vol. XIII, No. 1.

[157] Hiss, Ph. H., and Russel, F. F. A study of a bacillus resembling the bacillus of Shiga from a case of fatal diarrhea in a child; with remarks on the recognition of dysentery, typhoid and allied bacilli. Med. News. New York 1903, Vol. LXXXII, Nr. 7, u.: Proceed. of the New York pathol. Soc. 1903, Vol. 2, No. 8.

[158] Holton, C. C. Chirurgische Dysenteriebehandlung. Military surg. 1907, Bd. 21, Heft 4.

[159] Hoppe-Seyler, G. Dysenterie und Amöbenenteritis in »Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts« von E. v. Leyden und F. Klemperer. Berlin 1901, Bd. II, 6. Vorl.

[160] Howland, J. The pathological Anatomy of the Shiga bacillus infections of the intestines in infants. Proceed. of the New York pathol. Soc. 1903, Vol. 3, No. 5, Oct., u.: Med. News 1904, 5. March.

[161] Irimescu, S. Die Serotherapie der Dysenterie (rumän.). Revista stiintelor med. 1906, Jan. Ref. i. d. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 16.

[162] Janowski. Zur Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. 1897, Bd. 21, Nr. 37.

[163] Jehle, L. Über den bakteriologischen Befund bei Dysenterie im Kindesalter. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. i. Wien 1904, 4. II.

[164] Ders., Neue Beiträge zur Bakteriologie und Epidemiologie der Ruhr im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 62, Heft 4.

[165] Ders., Zwei mit »Kruse-Serum« geheilte Dysenteriefälle. Münch. med. Wochenschrift 1906, Nr. 2, S. 101.

[166] Jehle, L., und Charleton, G. A. Über epidemische und sporadische Ruhr im Kindesalter. Zeitschr. f. Heilk. 1905, Bd. 24, Heft 8.

[167] Jenkins, E. L. Dysentery: its causation, varieties and treatment on active service. Brit. med. Journ. 1905, p. 323—325.

[168] Jürgens, S. Zur Ätiologie der Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 46.

[169] Ders., Untersuchungen über die Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 51, Heft 5 u. 6.

[170] Ders., Über Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zur epidemischen Ruhr. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 50.

[171] Ders., Die Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1907, Bd. 4, S. 769.

[172] Kanel, W. Zur Serumtherapie der Dysenterie (russisch). Medizinsk Oboss. 1904, No. 24.

[173] Karlinski, J. Über Serotherapie der Ruhr. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Bd. XIX, S. 1550.

[174] Kazarinow, G. N. Bacillus Shiga als Erreger der Ruhr (russisch). Russky Wratsch 1903, Nr. 41.

[175] Ders., Über die Rolle des Shiga-Bacillus als Erreger der Dysenterie. Arch. f. Hyg. 1904, Bd. 50, Heft 1.

[176] Kemp. Über Paradysenterie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 57, Heft 3.

[177] Ker, C. B. Etiology of epidemic dysentery. Scottish med. and surg. Journ. 1903, Vol. 13.

[178] Kiewiet de Jonge, Nauta, Schoorel. Rapport betreffende het dysenterie-middel van dem Heer Mazaraki. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indie 1906, Deel XLVI, 4. Aufl., p. 425—438.

[179] Kikuchi, Y. Untersuchungen über den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg. 1905, Bd. 52, Heft 3/4.

[180] Ders., Untersuchungen über das Dysenterietoxin. Berliner klin. Wochenschrift 1905, Nr. 15.

[181] Kikuchi, Y. Über die Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Ebd., 18. Jahrg., Nr. 17.

[182] Ders., Weitere Erfahrungen über Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg. 1905, Bd. 54, Heft 4.

[183] Kitasato. Prophylaxis und Vernichtung der Dysenterie, der Cholera und des Typhus. Saikin-gaku-Zasshi (jap.) 1903, Nr. 89. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. 1904. I. Abt. Ref. Bd. 34, Heft 12/13.

[184] Klein, B. Notiz über den Dysenteriebacillus und das Dysenterietoxin. Ebd., Bd. 41, Heft 2, S. 201.

[185] Ders., Über die löslichen Giftstoffe der Ruhrbazilen. Ebd., 1907, I. Abt., Orig., Bd. 44, Heft 2.

[186] Klopstock. Beitrag zur Differenzierung von Typhus-, Coli- und Ruhrbazillen. Berliner klin. Wochenschrift 1902, Nr. 34.

[187] Knobel, Bernard. On the etiology of asylum dysentery. Journ. of ment. sc. 1906, Vol. LII, No. 217, p. 317—345.

[188] Knöpfelmacher, Wilhelm. Über Paradysenterie und gleichzeitige Erkrankungen des Kindesalters. Med. Klin. 1908, 4. Jahrg., Nr. 34.

[189] Knox, M. A contribution to the study of summer diarheas of infancy. Journ. amer. med. Assoc. 1903, Vol. 41, p. 173.

[190] Ders., A contribution of the study of the summer diarrheas of infancy. Ebd., 1904, 18 July.

[191] Knox, M., and Schorer, E. H. The relation of types of diarrhoea in children to strains of B. dysenteriae. Journ. of exper. med. 1906, T. VIII, F. 3, p. 377.

[192] Kolle, W., Heller, O., und de Mestral, V. Die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschrift 1908, 34. Jahrg., Nr. 19.

[193] Dies., Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern und den wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impfinstituts 1908, Heft 1.

[194] Kolle, W. Über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft, S. 27.

[195] Konrich, F. Über eine isoliert gebliebene Epidemie bazillärer Ruhr in Mitteldeutschland und einen dabei gefundenen zwischen den Typen Shiga-Kruse und Flexner stehenden Bacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1908, Bd. 60, Heft 2.

[196] Koraen, G. Zur Biologie des Erregers des Darmtyphus. Diss. Stockholm 1907.

[197] Korentschewsky, W. Zur Frage der mandschurischen Dysenterie (russisch). Russky Wratsch 1904, Nr. 46/47. Autoref. i. Centralbl. f. Bakt. 1905. I. Abt. Ref. Bd. 37, Heft 7/10.

[198] Korschun, S. Über Antagonismus zwischen normalen und immunen bakteriziden Sera. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 33.

[199] Kostenko, W. Zur Behandlung der Dysenterie (russisch). Russky Wratsch 1906, Nr. 24. Ref. i. d. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 51.

[200] Köttgen. Über die 1899 in Barmen aufgetretene Ruhrepidemie. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege 1900, XIX. Jahrg., Heft 6.

[201] Kraus, R. Monatsschrift für Gesundheitspflege 1904, Nr. 11, zit. n. Dörr, Das Dysenterietoxin i. Kraus und Levaditis Handbuch, Bd. 1.

[202] Ders., Über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft, S. 13.

[203] Ders., Über Beziehungen des Antitoxingehaltes antitoxischer Sera zu deren Heilwerte. Ebd., S. 149.

[204] Kraus, R., und Dörr, R. Über Dysenterieantitoxin. Wiener klin. Wochenschrift 1905, 18. Jahrg., Nr. 7.

[205] Dies., Über experimentelle Therapie der Dysenterie. Ebd., Nr. 42.

[206] Dies., Das Dysenteriserum. Ebd., 1906, Nr. 30.

[207] Dies., Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, Heft 1.

[208] Dies., Die Wertbemessung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschrift 1908, 34. Jahrg., Nr. 27.

[209] Dies., Über Anaphylaxie. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft, S. 36, u.: Wiener klin. Wochenschrift 1908.

[210] Kriege. Über drei Ruhrepidemien in Barmen in den Jahren 1899—1901. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 73.

[211] Kruse. Die Ruhrgefahr in Deutschland, insbesondere im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. Centralbl. f. allgemeine Gesundheitspflege 1900, Heft 5 und 6.
[212] Ders., Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Deutsche med. Wochenschrift 1900, Nr. 40.
[213] Ders., Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbazillen. Ebd., 1901, Nr. 23 u. 24.
[214] Ders., Der jetzige Stand der Dysenteriefrage. Deutsche Ärzte-Zeit. 1902, Nr. 2.
[215] Ders., Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 1 u. 3.
[216] Ders., Zur Geschichte der Ruhrforschung und über Variabilität der Bakterien. Ebd., 1903, Nr. 12.
[217] Ders., Ätiologie und Prophylaxe der Ruhr. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, Heft 12.
[218] Ders., Neue Untersuchungen über die Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1907, 33. Jahrg., Nr. 8, 9.
[219] Ders., Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft, S. 44.
[220] Ders., Die Verbreitung der Ruhr durch sogenannte »Dauerausscheider« und »Bazillenträger«. Klin. Jahrb. 1908, Bd. 19, Heft 4.
[221] Kruse und Döpner. Die Ruhr und ihre Bekämpfung. Bericht über die 29. Versammlung des deutschen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege in Danzig vom 14.—17. Dezember 1904. Zeitschr f. Medizinalbeamte 1904, Beil., Bericht über Versammlungen Nr. 12.
[222] Kruse, Rittershaus, Kemp u. Metz. Dysenterie und Pseudodysenterie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 57, Heft 3.
[223] Kühnemann. Neuere klinische Erfahrungen über Ruhr. Deutsche Med.-Zeitg. 1904, 25. Jahrg., Nr. 35.
[224] Küster, E. Ein Dysenteriebazillenträger. Münchener med. Wochenschrift 1908, 55. Jahrg., Nr. 35.
[225] Ders., Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft, S. 61.
[226] Leiner, K. Über epidemische Dysenterie, speziell im Kindesalter. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien 1904. 11. II. Wiener klin. Wochenschrift 1904, Nr. 10.
[227] Ders., Über bazilläre Dysenterie, speziell im Kindesalter. A. d. Karolinen-Kinderspital in Wien. Ebd., Nr. 25 u. 26.
[228] Ders., Über einige atypische Dysenteriestämme. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 43, Heft 8.
[229] Lentz, O. Vergleichende kulturelle Untersuchungen über die Ruhrbazillen nebst Bemerkungen über den Lackmusfarbstoff. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1902, Bd. 41, Heft 3.
[230] Ders., Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shiga-Kruseschen und des Flexnerschen Bacillus. Ebd., 1903, Bd. 43.
[231] Ders., Über die im Sommer 1905 in St. Johann-Saarbrücken beobachtete Ruhrepidemie. Klin. Jahrb. 1907, Bd. 17, Heft 3.
[232] Ders., Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt. I. Abt Ref. Bd. 42, Beiheft S. 61.
[233] Liefmann, H., und Nieter, A. Über Ruhr bei Irren. Münchener med. Wochenschrift 1906, 53. Jahrg., Nr. 43.
[234] Long. Tropical dysenteries. New York med. Journ. 1901.
[235] Lösener. Zur Ätiologie der in Ostpreußen heimischen Ruhr. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft S. 59, und: Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 48, Heft 3.
[236] Lucksch, F. Über eine Dysenterieepidemie. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 28.
[237] Ders., Über aktive Immunisierung des Menschen gegen bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 45, Heft 4.
[238] Lüdke, H. On the dysentery toxin. Journ. of pathol. and bact. 1905, August.
[239] Ders., Untersuchungen über bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1905, Bd. 38, Heft 3, Bd. 39, Heft 5 u. 6; 1906, Bd. 40, Heft 1, 3 u. 4.
[240] Ders., Über die Gewinnung von Dysenterietoxin. Berliner klin. Wochenschrift 1906, 43. Jahrg., Nr. 1.
[241] Ders., Beobachtungen über die bazilläre Dysenterie im Stadtkreise Barmen (1904 und 1905). Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 5 u. 6.

[242] Maille. Une épidémie de dysenterie à Cherbourg. Arch. de méd. nav. 1908, T. 89, Nr. 2.

[243] Markwald. Ein Fall von epidemischer Dysenterie beim Fötus. Münchener med. Wochenschrift 1901, Nr. 48.

[244] Ders., Über seltene Komplikationen der Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 53, S. 321.

[245] Marshall and Knox. Modification of Bacillus dysenteriae after cultivation in agglutinating serum. Journ. of med. res. 1906, Vol. XV, No. 3.

[246] Martini und Lentz. Die Differenzierung der Ruhrbazillen mittels der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1902, Bd. 41, Heft 3.

[247] Marx. Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek v. Coler, Bd. XI, Berlin 1902.

[248] Mason, Ch. F. Bacillary dysentery (Shiga). Journ. of the amer. med. Assoc. 1903, July 25.

[249] Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete. Deutsch-Ostafrika, Kamerun, Togo, Deutsch-Südwestafrika, Neuguinea, Karolinen-, Marshallinseln und Samoa für das Jahr 1905/6. Herausgegeben vom Reichskolonialamt Berlin (Mittler & Sohn) 1907.

[250] Métin. Recherches sur l'étiologie de la dysenterie des pays chauds. Ann. d'hyg. et de méd. col. 1902, Heft 4.

[251] Momose. Über Dysenterie in Korea. Saikun-gaku-Zasshi (jap.) 1905, Nr. 3. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 37, Heft 23/25.

[252] Morgan, H. de R. Upon the bacteriology of the summer diarrhoea of infants. Brit. med. Journ. 1907, Nr. 2427.

[253] Morgenroth. Über Ruhruntersuchungen in China, im besonderen über die Bakterienarten, die bei chinesischer Ruhr gefunden und durch Blutserum agglutiniert wurden. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1904, Bd. VIII, Heft 1, und Verhandl. d. Nat.-Forsch. i. Kassel 1903, T. II. Med. Abt. 1904.

[254] Morgenroth und Bassenge. Bericht über die zu Tientsin ausgeführten Arbeiten. Deutsche mil.-ärztl. Zeitschr. 1901, S. 555.

[255] Morgenroth und Eckert. Zweiter Bericht aus dem bakteriologischen Laboratorium des ostasiatischen Expeditionskorps. Ebd., 1902, Nr. 2.

[256] Müller, R. Über mutationsartige Vorgänge bei Typhus-, Paratyphus- und verwandten Bakterien. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft S. 57.

[257] Müller, Th. Über den bakteriologischen Befund bei einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Ebd., 1902, Bd. XXXI, Heft 12.

[258] Musser. Notes on tropical dysentery. Journ. of the amer. med. Assoc. 1901.

[259] Myers, G. Th. Summer diarrhea in infancy. Med. Record 1906, Vol. 59, Nr. 22, p. 875—878.

[260] Nakanishi. Über den Bau der Bakterien. Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. XXX, Heft 3.

[261] Nash, J. T. C. The prevention of summer (or epidemic) diarrhoea. Pract. 1906. Vol. 76, No. 5, p. 699—710.

[262] Negri, A., und Pane, D. Eine Dysenterieepidemie in der Provinz Pavia. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, Heft 1.

[263] Dies., Über eine Dysenterieepidemie in der Gemeinde Piere Albignola. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 17, p. 847; Ref. a. d. Gazz. degli Ospedali 1905, No. 148.

[264] Dies., Una epidemia di dissenteria nella Provincia di Pavia. Arch. per le Sc. med. 1906, Vol. XXX, No. 3.

[265] Dies., Ulteriori osservationi sulla dissenteria epidemica nella provincia di Pavia. Boll. de soc. med.-chir. di Pavia 1906. Sed. d. 30. XI. Pavia 1907.

[266] Neisser und Shiga. Über freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 4.

[267] Nenninger. Über Herzerkrankungen bei Ruhr. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. VII.

[268] Neporoschny, L. D. Zur Bakteriologie der Ruhr. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Ref. Bd. 34, Heft 14/15.

[269] Neufeld. Diskussionsbemerkung. Ebd., Bd. 42, Beiheft S. 43.

[270] Nickel. Ruhrepidemie des I. Armeekorps 1906. Deutsche mil.-ärztl. Zeitschr. 1907, Heft 8 u. 9.

[271] NICOLLE, C., & CATHOIRE. Sur une épidémie de dysenterie bacillaire africaine. Étude du bacille dysentérique africain et d'une bacille dysentérieforme. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis 1906, Fasc. 4, p. 142—154.
[272] Dies., Sur un bacille dysentérique d'une épidémie tunisienne. Compt. rend. de la Soc. biol. 1906, T. 50, Nr. 22, p. 1032.
[273] Dies., Note sur un bacille dysentériforme tunisien. Ibid., No. 23, p. 1057.
[274] Dies., Action des sérums pathologiques ou expérimentaux sur le bacille dysentérique. Rapports entre la mobilité des microbes et leur pouvoir agglutinogène. Compt. rend. soc. biol. 1906, T. 51, Nr. 30.
[275] OHNO, Y. K. The types of bacilli of the Dysentery group. Philippine Journ. of sc. 1906, Vol. I, Nr. 9.
[276] ORR, Th. An epidemic of dysenteric diarrhoea. Lancet 1905, 83. Jahrg., Vol. 2, p. 1397.
[277] PARK, W. H. On the interpretation of reactions of agglutination among the bacilli of dysentery. Med. Record New York 1903, Vol. 63, No. 9.
[278] Ders., The importance of the paradysentery bacilli. Journ. of infect. diseases suppl. 1905, No. 1, p. 295—297.
[279] PARK, W. H., and CAREY, H. W. The presence of the Shiga variety of dysentery bacilli in an extensive epidemic of dysentery with notes upon the serum reactions obtained. Journ. of med. research 1903, Vol. IX. No. 2, p. 180—190.
[280] PARK, W. H., and COLLINS, K. R. Specific and non specific or group agglutinins. Ebd., 1904, Vol. 12, p. 498—507.
[281] PARK, COLLINS and GOODWIN. The dysentery bacillus group and the varieties which should be included in it. Ebd., Nr. 81, p. 553.
[282] Dies., Dysentery bacilli grouped according to theyr agglutination with sera rendered specific by the elimination of the less specific group agglutinins trough absorption. Proceed. New York Path. Soc. 1904, Vol 8, p. 213.
[283] Dies., The results of investigation upon the etiology of dysentery and acute diarrhoea. Ibid. 1905, Vol. 8, Nr. 5.
[284] PARK and DUNHAM. A clinical and bacteriological study of a number of outbreaks of diseases due to the dysentery bacillus of Shiga. New York Univ. Bull. of the med. sc. 1902, p. 187.
[285] PEASE and SHAW. The etiology of the summer diarrheas of children and of dysentery of bacteriological origin. Alban. med. annals 1904, Jan.
[286] PÉJU, G., & RAJAT, R. Quelques nouveaux cas de polymorphisme de bacilles par l'iodure de potassium. B. de la psittacose, B. de la dysentérie (Vaillard & Dopter), B. enteritidis (Gärtner) etc. Compt. rend. de la soc. de biol. 1906, T. I, Nr. 22, p. 1013.
[287] PERNES, H. Dysenterie amibienne et dysenterie bacillaire. Theses. Toulouse 1905.
[288] PFEIFFER, R. Über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Beiheft S. 1.
[289] PFUHL, E. Vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit der Ruhrbazillen und der Typhusbazillen außerhalb des menschlichen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1902, Bd. XL, S. 555.
[290] PILSBURY. The degree to which substances agglutinating the dysentery bacilli are present in the blood of non-infected persons. Med. News New York 1903, p. 1078.
[291] POSSELT und v. SAGASSER. Über Beeinflussung der Agglutinine durch specifische Absorption, nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagnostik bei Typhus und Dysenterie. Wiener klin. Wochenschrift 1903, Heft 24.
[292] PRIDMORE, W. G. Serum agglutination and acute dysentery. Journ. med. Gaz. 1903, Vol. 38, No. 1.
[293] RACZYŃSKI, J. Untersuchungen über die Ätiologie der Dysenterie, mit Berücksichtigung von zwei Epidemien in Galizien im Jahre 1903. Wiener klin. Wochenschrift 1904, XVII. Jahrg., Nr. 33.
[294] RAUTENBERG, E. Zur Bakteriologie der Ruhr. Centralbl. f. Bakt. 1904. I. Abt. Orig. Bd. 36, Heft 3.
[295] RICHTER. Über die Ursachen der Ruhrverbreitung. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1898, Nr. 10.
[296] ROBERTS, W. The therapy of dysentery. Journ. of the amer. med. Assoc. 1903, Vol. XL, No. 15.
[297] ROGERS, L. Tropical or amoebic abscess of the liver and its relationship to amoebic dysentery. Brit. med. Journ. 1902, 20. Sept.

[298] Rogers, L. Note on the bacteriology of dysentery and the value of the serum test in its differentation. Ind. med. Gaz. 1903, Vol. 38, No. 2.

[299] Rosculet, V. Die Ätiologie und die ätiologische Therapie der epidemischen Dysenterie in Rumänien. Wiener klin. Wochenschrift 1906, 19. Jahrg., Heft 35.

[300] Rosenau. The thermal death points of pathogenic microorganisms in milk. Treasury Department. Public health and Marine-Hospital service of the united States. Hyg. Laboratory Bull. 1908, No. 42.

[301] Rosenthal. Vortrag über Dysenterie vor der Kais. Ges. f. Naturk. in Moskau 1902, 5. Okt.

[302] Rosenthal, L. Zur Ätiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 6.

[303] Ders., Über das Dysenterietoxin. Sekt. f. Bakter. der Kais. Ges. f. Naturk. in Moskau 1903, 1. Feb.

[304] Ders., Über die Serotherapie der Dysenterie. Ebd., 1. Nov. Orig.-Ref. i. Central. f. Bakt. 1904. I. Abt. Ref. Bd. 34, Heft 16/17.

[305] Ders., Das Dysenterietoxin (auf natürlichem Wege gewonnen). Deutsche med. Wochenschrift 1904, Nr. 7.

[306] Ders., Ein neues Dysenterieheilserum und seine Anwendung bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1904, Nr. 19.

[307] Ders., Zwei Vaccinationsversuche gegen Dysenterie. Orig.-Ref. i. Centralbl. f. Bakt. 1905. I. Abt. Ref. Bd. 36, Heft 1/3.

[308] Rotch, T. M. The diarrheas of infancy and early childhood. Amer. med. 1904, 7. May.

[309] Rudnik, M. A. Ein Beitrag zur Frage der Anwendung und des Erfolges des Dysenterieheilserums. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Bd. XIX, p. 1546.

[310] Ruge, R. Über Dysenterie in den Tropen. Verhandl. der Naturforscher in Kassel 1903, Bd. II.

[311] Ders., Zur Ätiologie und Verbreitungsweise der Dysenterie in den Tropen. Klin. therap. Wochenschrift 1903, Nr. 46 u. 47.

[312] Ders., Bazillenruhr in: Handbuch der Tropenkrankheiten von Mense. Leipzig 1905.

[313] Sacquépée, B. Bull. de la soc. scient. et méd. de l'Ouest 1904.

[314] Sachs-Mücke. Können lebende Dysenteriebazillen die Eiwand des frischen Hühnereies durchwachsen? Arch. f. Hyg. 1907, Bd. 62. S. 229–238.

[315] Saundby, Robert. A paper on endemic sporadic dysentery (with Shiga's bacillus) in England. Brit. med. Journ. 1906, Nr. 2371, p. 1325—1329.

[316] Schlayer. Zur Diagnose des Leberabszesses nach Ruhr. Münch. med. Wochenschrift 1903, 50. Jahrg., Nr. 32.

[317] Schmidt, G. Zur Frage der Widerstandsfähigkeit der Shiga-Kruseschen Ruhrbazillen gegen Winterfrost. Centralbl. f. Bakt. 1902, Bd. XXXI, Heft 1.

[318] Schottelius, Ernst. Über das Toxin und das Antitoxin der Dysenteriebazillen. Med. Klin. 1908, Nr. 32.

[319] Schüder & Proskauer. Versuche mit dem fahrbaren Trinkwasserbereiter von Rietschel und Henneberg. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 40. S. 627.

[320] Schwarz, H. The action of dysentery bacilli on nutrose media. Proc. of the New York pathol. Soc. 1904, Vol. 4, No. 4.

[321] Ders., The results of bacteriological examinations of stools from cases of summer diarrhoe. Ibid., 1905, Vol. 8, No. 6.

[322] Shiga, K. Über den Erreger der Dysenterie in Japan (Vorl. Mitteilung). Centralb. f. Bakt. 1898, Bd. 23, Heft 14.

[323] Ders., Über den Dysenteriebacillus (Bacillus dysenteriae). Ebd., Bd. 24, Heft 22 bis 24.

[324] Ders., Studien über die epidemische Dysenterie in Japan unter besonderer Berücksichtigung des Bacillus dysenteriae. Deutsche med. Wochenschrift 1901, Nr. 43—45.

[325] Ders., Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, Heft 3.

[326] Ders., Über die Priorität der Entdeckung des Ruhrbacillus und der Serumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 7.

[327] Ders., Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Ebd., Nr. 18.

[328] Ders., Observations on the epidemiology of dysenteric in Japan. Philippine Journ. of Sc. 1906, Vol. I, No. 5.

[329] Ders., Observations sur l'épidémiologie dysentérique au Japan Arch. de méd. navale 1906, T. LXXXVI, No. 10/11.

330 Shiga, K. Über die Typen der Dysenteriebazillen und das universale Dysenterieserum. Saikin-gaku-Zasshi (jap.) 1906, Nr. 128. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 41, Heft 22/23.
331 Ders., Über die aktive Immunisierung per os. Saikin-gaku-Zasshi 1908, Nr. 138. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42, Heft 11/13.
332 Ders., Typen der Dysenteriebazillen, ihr epidemiologisches Verhalten und serotherapeutische Studien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1908, Bd. 60, Heft 1.
333 Ders., Epidemiologische Betrachtungen über die Dysenterie in Japan. Ebd.
334 Siebert. Fliegen als Infektionsträger bei Darmerkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908, Bd. 12, Heft 5.
335 Skschivan & Stefansky. Zur Frage der Serotherapie bei Dysenterie. Berliner klin. Wochenschrift 1907, 44. Jahrg., Nr. 6.
336 Springfeld. Die Ruhrseuchen im Regierungsbezirk Arnsberg. Klin. Jahrb. 1904, Bd. XII, Heft 4.
337 Spronck, C. H. H. Onderzoekingen naar de aetiologie der acute dysenterie in Nederland. Nederland. Tijdschr. v. geneesk. 1901, Deel II, p. 896.
338 Ders., Eine kleine Epidemie von Pseudodysenteria bacillaris zu Utrecht (holländ.). Verslag omtent de verrichtingen von de Gesondheitscommissie der gemonte Utrecht over 1901. Ref. i. Baumg. Jahresber. 1901.
339 Stannus, Hugh, S. A note of latent dysentery in Centralafrica. Lancet 1905, Vol. 2, No. 1.
340 Stein, Josef. Dysenterieähnliche Bakterien in den menschlichen Fäces. Inaug.-Diss. Bonn 1903.
341 Stern, R. Über Dysenterie. Inaug.-Diss. München 1905.
342 Strong & Musgrave. Report of the etiology of the dysenteries of Manila. Report of the Surgeon-General of the Army to the Secretary of War for 1900. Washington 1900.
343 Strong, L. W. Bacillus Shiga in an epidemic of diarrhea. Boston med. and surg. Journ. 1903, March 26.
344 Todd, Ch. On a dysentery antitoxin. Brit. med. Journ. 1903, Nr. 2240.
345 Ders., On a dysentery toxin and antitoxin. Journ. of Hyg. 1904.
346 Torrey. A comporative study of dysentery and dysentery-like organisms. Journ. of experim. med. 1905, Vol. VII, p. 365.
347 Trembur. Beobachtungen über Ruhr in Tsingtau in den Jahren 1906—1908. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1908, Bd. 12, Heft 12.
348 Twort, F. W. Die Vergärung von Glucosiden durch Bakterien aus der Typhus-Coligruppe und der Erwerb neuer Vergärungsfähigkeiten seitens des Bacillus dysenteriae und anderer Mikroorganismen. Orig.-Ref. i. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 40, Heft 15/16.
349 Vaillard. La sérothérapie dans le traitement de la dysenterie bacillaire. Bull. de l'acad. de méd. 1907, T. 57, No. 13.
350 Vaillard & Dopter. Étiologie de la dysenterie l'épidémique. Presse méd. 1903.
351 Dies., La dysenterie épidémique. Annales de l'Inst. Pasteur 1903, T. XVII, No. 7.
352 Dies., Sur le sérum antidysentérique. Bull. de l'acad. de méd. 1906, Sér. 3, T. LV, No. 8, p. 265—275.
353 Dies., Le sérum antidysentérique. Annales de l'Inst. Pasteur 1906, XX. Jahrg., No. 5.
354 Dies., La sérothérapie dans le traitement de la dysenterie bacillaire. Annales de l'Inst. Pasteur 1907, Année 21, No. 4, u.: Bull. de l'acad. de méd. 1907, 3. Sér., T. 57, No. 15.
355 Dies., La dysenterie bacillaire. Son traitement par la sérothérapie. Presse méd. 1900, Heft 45.
356 Valagussa. Ätiologie und Serumtherapie der Kinderdysenterie. Annali d'igiene sperimentale 1900, Vol. X, No. 4.
357 Vedder & Duval. The etiology of acute dysentery in the United States. Centralbl. f. Bakt. 1902, Bd. 31, Heft 4.
358 Dies., The etiology of acute dysentery in the United States. Journ. of exper. med. 1902, Vol. 6, No. 2.
359 Veeder, M. A. The spread and dysenteric diseases by flies. Rep. and Papers of the amer. Publ. Health Assoc. 1898, Vol. 24, p. 260, u.: Med. Rec. 1898, 17. IX. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. 1899, Bd. 26, S. 299.
360 Verdun, E. H. De la dysenterie bacillaire son étiologie, ses formes chroniques et larvée, son traitement par le sérum antidysentérique. Thèse de Nancy 1908.

361 Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens 1902, Heft 20.
362 Viereck, H. Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Beiheft 1 z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907, Bd. 11.
363 Vincent, M. H. Sur la vitalité du bacille dysentérique dans les eaux de boisson. Compt rend. de la soc. biol. 1906, T. 51, No. 26, p. 97.
364 Ders., Rapports du bacille dysentérique avec les eaux de boisson. Rev. d'Hyg. 1906, Année XXVIII, No. 7, p. 545. Nach e. Autorref. i. Bull. de l'Inst. Pasteur 1906, Heft 22.
365 Ders., Infection dysentérique expérimentale et voies biliares. Compt. rend. soc. biol. 1908, T. 65, No. 26.
366 Vossius, A. Bemerkungen zu der Arbeit des Herrn Dr. B. Markwald über seltene Komplikationen der Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54, Heft 1.
367 Waters, E. E. Dysentery. Journ. of trop. med. 1903, Vol. VI, No. 23.
368 Weichselbaum. Was ist als Dysenterie zu bezeichnen. Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte zu Hamburg, 2. T., 2. Hälfte, S. 14.
369 Weil, G. Die Entdeckung eines Seuchenherdes im Brucker Lager. Der Militärarzt. Wiener klin. Wochenschrift 1905, N. 11—15.
370 Widal, F., & Martin, H. Un foyer de dysentery bacillaire mortelle développé dans une famille parisienne. Contagion probable par des tissus exotiques. Bull. de l'acad. de méd. 1906, Sér. 3, T. LVI, No. 38, p. 400—406.
371 Williams, R., Stenhouse & Rundle, C. Preliminary note on an organism discovered in a case of epidemic diarrhoea. Lancet 1908, Vol. 2, No. 6.
372 Wolde, O. Über Pseudodysenteriebazillen. Diss. Leipzig 1906.
373 Wolffberg. Die Ruhr in Tilsit. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege 1894.
374 Wollstein, M. The dysentery bacillus in a series of cases of infantile diarrhea. Journ. of med. research Boston 1903, Vol. X, No. 1.
375 Dies., Results of the examination of sixty-two cases of diarrhoea in infants. Proceed. of the New York pathol. Soc. 1905, Vol. 8, No. 5.
376 Woolley, G., & Musgrave, W. E. The pathology of intestinal amebiasis. Bur. of govern. labor. Bull. Manille 1905, No. 32, p. 31—48.
377 Yersin. Note sur une petite épidémie de dysenterie épidémique en Suisse. Rev. méd. de la Suisse rom. 1902, No. 10.
378 Yoshida. Über die Herstellung von Dysenterieserum. Tokio-Igakkwai-Zasshi. Bd. 20, Heft 4. Ref. i. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 41, Heft 22/23.
379 Zahorsky, J. The etiology of summer diarrhea of infants. St. Louis Courier of med. 1902, Dec.
380 Ders., Serum treatment of summer diarrhea. Ibid., 1904, March.
381 Zinsser, H. Mid-winter epidemic of dysentery of the Hiss-Russel type. Proc. New York Pathol. Soc., T. VII, p. 162—164.
382 Baermann, G., und Schüffner, W. Über Pseudodysenterie. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 8.
383 Dopter, Ch. Les dysenteries. Etude bactériologique. Paris. Doin et fils 1908.
384 Forster, W. H. C. A preliminary note on the application of vaccinotherapy to dysentery. Ind. med. Gaz. 1907, Vol. 42, No. 6.
385 Hata, S. Über die durch bestimmte organische Salze verursachten Degenerationsformen bestimmter Bakterienarten. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 46, Heft 4.
386 Lim, M. F. Bacillaire dysenterie te Semarang. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie 1908. Deel 4, Afl. 5.
387 Mc Weeney. The discovery of Shiga's Bacillus in English Dysentery. Brit. med. Journ. 1906, Vol. I, p. 1564.
388 Manicatide. Sur la présence des bacilles dysentériques dans la colite infantile. Compt. rend. soc. biol. 1908, T. 65, p. 525.
389 Ruffer, M. A., and Willmore, J. G. The production of immunity against the dysentery toxin. Brit. med. Journ. 1908, Vol. II, p. 1176.
390 Weaver, G. H., Tunnicliff, R. M., Heinemann, P. G., Michael, M. Summer diarrhea in infants. Journ. of inf. dis. 1905, p. 70.

———

II.

Komplementbindung.

Von

Prof. Hans Sachs und **Dr. Karl Altmann,**

Frankfurt a. M.

Wenn im folgenden das Phänomen der »Komplementbindung« behandelt werden soll, so geschieht dies im wesentlichen im Hinblick auf die große praktische Bedeutung, welche die unter dem obigem Namen zusammengefaßten Erscheinungen der antikomplementären Wirkung in den letzten Jahren gefunden haben. Es handelt sich hier um serodiagnostische Methoden, deren Eigenart darin gelegen ist, daß die stattgehabte Reaktion nicht direkt abgelesen wird, sondern erst indirekt durch die antikomplementäre Wirkung des Reaktionsproduktes zum wahrnehmbaren Ausdruck gelangt. Von besonderem Interesse ist dabei, daß dieses neue Gebiet praktischer Serodiagnostik lediglich die Konsequenz ist einer bis ins feinste Detail durchgeführten Analyse des Wirkungsmechanismus der als Ambozeptoren bekannten Antikörper. Aus theoretischen Studien, die bei dem Fernerstehenden leicht den Eindruek einer sich von der praktischen Bedeutung allzu weit entfernenden Abstraktion erwecken konnten, hat sich fast plötzlich ein weiter Ausblick für mannigfache Nutzanwendungen geboten, deren rasche Erfolge nieht zum wenigsten auf die gründliche Basis, welehe das theoretisehe Studium der Ambozeptorwirkung ergeben hatte, bezogen werden müssen.

Unter Komplementen werden bekanntlich die Qualitäten des normalen Serums zusammengefaßt, welche, dureh eine relative Thermolabilität ausgezeichnet, ihm die Fähigkeit verleihen, Zellelemente, welche dureh spezifische Antikörper (Ambozeptoren) beladen (sensibilisiert, präpariert) sind, in sichtbarer Form zu verändern (Hämolyse, Cytolyse, Bakteriolyse usw.). Die näheren Details dieser durch das Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement resultierenden eytolytischen Funktionen müssen hier als bekannt vorausgesetzt werden*). Bemerkt

*) Es sei auf die Darstellungen im 4. Bande dieses Handbuches verwiesen:
1. P. Ehrlich und J. Morgenroth, Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie.
2. E. Friedberger, Die bateriziden Sera.

Neuere Darstellungen über das hier interessierende Gebiet finden sich im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi (A. Böhme, J. Citron, H. Sachs). Vgl. auch die Aufsätze von Sobernheim im Handbuch der Allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand. Bd. 1 (1908) und von Sachs in den Ergebnissen der Allgemeinen Pathologie von Lubarsch-Ostertag, 11. Jahrg. (1907).

sei nur, daß es seit den Untersuchungen von Ehrlich und Morgenroth als erwiesen gelten muß, daß nicht nur die cytolytischen Stoffe der Immunsera, sondern auch diejenigen der Normalsera ihre Wirkung durch die Kombination zweier Komponenten (Ambozeptor-Komplement) entfalten, von denen jede an und für sich unwirksam ist. Als wichtigste Grundlage des Wirkungsmechanismus sei ferner erwähnt, daß, wie Ehrlich und Morgenroth erwiesen haben, der Ambozeptor von dem korrespondierenden Zellsubstrat verankert wird, während das Komplement auf die intakten Zellen in keiner Weise einwirkt, dagegen von den ambozeptorbeladenen Zellelementen gebunden wird und so zur lytischen Wirkung gelangt. Während Bordet den Ambozeptoren irgendwelche Beziehungen zu den Komplementen abspricht, besagt die heute wohl fast allgemein akzeptierte, von Ehrlich und Morgenroth begründete Ambozeptortheorie, daß der Ambozeptor ein Bindeglied, ausgestattet mit zwei haptophoren Gruppen, darstellt, von denen die eine, die cytophile Gruppe, sich mit dem korrespondierenden Zellrezeptor verbindet, während die andere, die komplementophile Gruppe, mit dem Komplement in Reaktion tritt. Jedoch ist die Avidität der komplementophilen Gruppe bei den freien Ambozeptoren im allgemeinen eine sehr geringe, so daß ihre Reaktion eine äußerst lockere und leicht dissoziierbare ist. Im Gegensatz dazu wird die Avidität der komplementophilen Gruppe nach der Vereinigung des Ambozeptors mit dem Zellrezeptor derart gesteigert, daß sie nunmehr das Komplement mit großer Energie an sich zieht.

Aus der Definition und dem hier kurz geschilderten Wirkungsmechanismus des Komplements ergibt sich nun ohne weiteres der Weg, den man zum Nachweis der Komplemente einschlagen muß. Es genügt, dem auf Komplementgehalt zu prüfenden Serum eine Kombination von Zellen und Ambozeptor oder auch die vorher mit Ambozeptor beladenen und durch Zentrifugieren von den übrigen Serumbestandteilen befreiten Zellelemente hinzuzufügen. Werden nun, wie dies bei den Komplementbindungsmethoden geschieht, Komplemente für eine stattfindende oder stattgehabte Reaktion als Reagenzien benutzt, so entspricht es nur den Forderungen einer einfachen und übersichtlichen Versuchsanordnung, daß man als Indikatoren solche Systeme von Zellen und Ambozeptor benutzt, welche die Einwirkung der Komplemente in sinnfälliger und womöglich quantitativ abschätzbarer Weise erkennen lassen. Diesem Postulat werden aber am meisten die roten Blutkörperchen gerecht, die ja seit der Einführung des Reagenzglasversuches durch Ehrlich mit Recht ein beliebtes Testobjekt in der Immunitätsforschung geworden sind. In der Tat lassen die roten Blutzellen, wie zahlreiche Schädigungen, so auch die durch die Ambozeptor-Komplementwirkung bedingte Alteration dadurch äußerst leicht erkennen, daß bei dem Vorgang der Hämolyse der Blutfarbstoff an die umgebende Flüssigkeit abgegeben wird und sich demnach die stattgehabte Komplementwirkung in einfachster Weise durch eine Farbenreaktion dokumentiert. Es kann daher nicht wundernehmen, daß es sich bei der Anwendung der Komplementbindungsphänomene zu praktisch-diagnostischen Zwecken fast ausschließlich um den Nachweis der Bindung hämolytischer Komplemente handelt.

Nun muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß nicht jede antihämolytische Wirkung eine antikomplementäre sein muß. Die Aufhebung der Hämolyse kann auch dadurch zustande kommen, daß der

die hemmende Funktion bedingende Faktor auf die Erythocyten oder, wie dies häufiger ist, auf die Ambozeptoren einwirkt. Im allgemeinen wird man derartige antihämolitische Wirkungen nach dem bereits von EHRLICH und MORGENROTH eingeführten Differenzierungsverfahren dann ausschließen können, wenn die schließlich von der Zwischenflüssigkeit befreiten Blutsedimente sich auf erneuten Komplementzusatz lösen, zum Zeichen dafür, daß der Ambozeptor in reaktionsfähigem Zustand gebunden worden ist. Es kann jedoch hier nicht die Aufgabe sein, näher auf diese verschiedenen Arten antihämolytischer Wirkung einzugehen, über welche die schon erwähnten zusammenfassenden Darstellungen eine leichte Orientierung gewähren.

I. Wesen der Komplementbindung.

Man hat sich nun daran gewöhnt, als Komplementbindung alle Phänomene zusammenzufassen, welche der Ausdruck einer antikomplementären Wirkung sind. Ganz abgesehen davon, daß nicht jede antikomplementäre Wirkung, wie noch zu erörtern sein wird, die Folge einer wirklichen Bindung des Komplementes sein muß, so ist die Terminologie auch insofern etwas unklar, als man unter Komplementbindung im engeren Sinne diejenige antikomplementäre Wirkung versteht, welche erst durch das Zusammenwirken zweier Komponenten zustande kommt. Sehr häufig nun kann dabei jede der beiden Komponenten an und für sich, wenn auch erst in größeren Mengen, eine antikomplementäre Wirkung entfalten, deren Wirkungsmechanismus aber nicht der gleiche zu sein braucht, wie der bei dem Zusammentreten mit der anderen Komponente interferierende. Wir werden daher im folgenden als »Komplementbindung« nur die durch die Kombination zweier Faktoren bedingte Reaktion bezeichnen, und diese Art der antikomplementären Wirkung ist es auch, welche ausschließlich für die serodiagnostischen Komplementbindungsmethoden in Betracht kommt. Für die Analyse und das Verständnis dieser Komplementbindungsreaktionen dürfte aber die Kenntnis aller derjenigen Faktoren, welche eine antikomplementäre Wirkung bedingen können, unerläßlich sein, und es soll daher in diesem das Wesen der Komplementbindung behandelnden Abschnitt eine Erörterung der antikomplementären Wirkungen im allgemeinen der Besprechung der durch das Zusammenwirken zweier Komponenten bedingten Komplementbindungserscheinungen vorangehen.

A. Antikomplementäre Wirkungen im allgemeinen.

Was nun die antikomplementären Wirkungen anlangt, so muß hier zunächst darauf hingewiesen werden, daß nach neueren Erfahrungen, die sich aus den Untersuchungen von FERRATA, BRAND und HECKER ergeben haben, die Komplemente keine einheitlichen Stoffe sind, sondern ihrerseits erst wieder durch das Zusammenwirken zweier Komponenten zur Wirkung gelangen. Es hat sich gezeigt, daß diese beiden Komponenten zueinander in analogen Beziehungen stehen, wie die Komplemente zu den Ambozeptoren. Von den ambozeptorbeladenen Zellelementen wird nämlich nur die eine verankert, während die andere erst nach der Bindung der ersteren reagiert. Man bezeichnet daher

nach dem Vorgang von BRAND die erstere als »Mittelstück«, die letztere als »Endstück«.

Die Spaltung der Komplemente in die beiden Komponenten gelingt leicht nach dem Vorgang von FERRATA durch Dialyse des komplementhaltigen Serums oder nach dem Vorgang von SACHS und ALTMANN durch Ausfällung des Serums mit salzsäurehaltigem Wasser.

Diese erst neuerdings erkannte komplexe Konstitution der Komplemente bildet naturgemäß eine erhebliche Schwierigkeit bei der Analyse von antikomplementären Wirkungen. Man kann a priori in keinem Falle ausschließen, ob sich der beobachtete antikomplementäre Effekt auf die Reaktion zwischen ambozeptorbeladener Zelle und Mittelstück oder zwischen Mittelstück und Endstück bezieht. Es liegen jedoch bisher kaum irgendwelche Erfahrungen in dieser Hinsicht vor; indes wird man die hier skizzierten Verhältnisse bei weiteren Untersuchungen nicht außer acht lassen dürfen.

Die Komplementwirkung wird nun zunächst, wie dies EHRLICH und MORGENROTH gezeigt haben, aufgehoben durch Erniedrigung der Temperatur. Gerade für diesen durch physikalischen Einfluß bedingten Fall der antikomplementären Wirkung sind die Bedingungen in letzter Zeit auch in bezug auf die komplexe Konstitution der Komplemente etwas näher analysiert worden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die von EHRLICH und MORGENROTH gezogene Schlußfolgerung, derzufolge die Aufhebung der Komplementwirkung bei 0° durch mangelnde Komplementbindung bedingt ist, zu Recht besteht, wenn von der Verwendung eines Ambozeptorüberschusses abgesehen ist. Bei größeren Ambezeptormengen wird, wie SACHS in Gemeinschaft mit Frau Dr. BOLKOWSKA gezeigt hat, das Mittelstück gebunden, während das Endstück freibleibt. Nach Untersuchungen von NEUFELD und HÄNDEL muß man ferner annehmen, daß bei sehr großen Ambozeptormengen auch das Endstück bei 0° gebunden werden und sogar bei 0° Hämolyse eintreten kann.

Sehr groß ist nun die Anzahl der verschiedenen Chemikalien, von denen eine hemmende Einwirkung auf die Funktion der Komplemente beschrieben worden ist. Man muß hier zwischen solchen Momenten, welche eine Zerstörung bzw. dauernde Inaktivierung der Komplemente bedingen, und anderen Faktoren, welche die Komplemente entweder absorbieren oder derart auf sie einwirken, daß dieselben nur, solange die Hemmungsstoffe interferieren, ihrer Funktion beraubt sind, unterscheiden. Es ist nicht immer leicht, zwischen den skizzierten Möglichkeiten zu entscheiden, da die Elimination des die antikomplementäre Wirkung bedingenden Faktors nur in Ausnahmefällen möglich ist. Was die dauernde Inaktivierung der Komplemente anlangt, so sind ja die derart wirkenden Einflüsse bei der bekannten Labilität der komplettierenden Funktion sehr zahlreich. Außer dem zerstörenden Einfluß durch Wärme und Licht, dessen Wirkung durch fluoreszierende Stoffe verstärkt wird (LICHTWITZ, PFEIFFER), wäre zunächst die dauernd inaktivierende Wirkung durch Säure und Alkali zu nennen. Die Inaktivierung durch Säure ist zuerst von EHRLICH und MORGENROTH, diejenige durch Alkali von EHRLICH und SACHS beschrieben worden. Jedoch ist es möglich, daß bei Einwirkung schwächerer Säure- oder Alkalikonzentrationen reversible Inaktivierungen der Komplementfunktion interferieren, wofür Untersuchungen von HECKER und NOGUCHI sprechen würden. Allerdings erscheint diese Frage noch nicht völlig geklärt, da

auch die Ambozeptorbindung durch Änderungen der Azidität und Alkaleszenz beeinflußt werden kann. (Vgl. die Arbeiten von LIEBERMANNS, von EISLERS, noch nicht publizierte Untersuchungen von RONDONI.)

Was die Wirkung der Salze auf die Komplementwirkung anlangt, so handelt es sich meist um sogenannte »antireaktive« Funktionen, d. h. um Wirkungen, welche nur die Verankerung der Komplemente an die ambozeptorbeladenen Blutzellen verhindern. Nach NOGUCHI gelingt allerdings eine vollständige Restitution der Komplementwirkung nach Entfernung der hemmenden Salze nicht immer. Ferner ist über die komplementzerstörende Wirkung des Äthers, zuerst durch KYES und SACHS, später von SCLAVO und OTTOLENGHI und MORI, berichtet worden. Erinnert sei endlich auch daran, daß Fermente die Komplementwirkung aufheben können. Eine Komplementzerstörung durch Papain haben EHRLICH und SACHS, eine solche durch Kobragift FLEXNER und NOGUCHI, NOC, MORGENROTH und KAYA, SACHS beschrieben.

Von besonderem Interesse erscheint die von SACHS und TERUUCHI mitgeteilte Tatsache, daß Komplemente im salzfreien Medium dauernd inaktiviert werden können. Die Autoren haben dieses Phänomen zunächst auf eine Fermentwirkung bezogen, weil das Gelingen der Inaktivierung sich von der Beschaffenheit des komplettierenden Meerschweinchenserums abhängig erwies. Die »Hydrolabilität« des Serums nimmt nämlich beim Lagern ab. Daß jedoch die Bedeutung des Alters des Serums nicht immer gleichsinnig ist, hat TSUDA festgestellt, indem er zeigen konnte, daß bei Verwendung von Rinderserum als Komplement gerade älteres Serum im Gegensatz zu frisch gewonnenem seine komplementierende Funktion im salzfreien Medium leicht einbüßt. Diese scheinbaren Widersprüche dürften durch neuere Untersuchungen von SACHS und ALTMANN, über die SACHS bereits kurz berichtet hat, eine Aufklärung erfahren. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Inaktivierung der Komplemente in salzfreier Lösung außerdem abhängig ist von der Reaktion des Mediums. Es gelingt sowohl durch einen sehr geringen Alkalizusatz die Zerstörung der Komplemente bei Salzmangel zu verhindern, als auch durch das gleiche Mittel den die Zerstörung im Wasser hindernden Einfluß der Temperaturerniedrigung zu paralysieren, und ebenso wird durch einen Säurezusatz die Zerstörung durch Salzmangel aufgehoben. Man muß wohl annehmen, daß diese eigenartigen Inaktivierungserscheinungen in einem gewissen Zusammenhang stehen mit der durch Wasser bedingten Globulinfällung, wenngleich allerdings hervorzuheben ist, daß gerade bei sichtbarer Fällung des Serums die Zerstörung ausbleibt. Es erscheint naheliegend, daß der letztere Umstand mit der bereits erwähnten, durch Globulinfällung nachweisbaren komplexen Konstitution der Komplemente in Zusammenhang steht. Wenn hier etwas eingehender auf diese Verhältnisse hingewiesen wird, so geschieht es deshalb, weil möglicherweise manche Phänomene, welche als eine Komplementbindung durch das Zusammenwirken zweier Faktoren imponieren, durch analoge Wirkungen von Milieuveränderungen bedingt sein könnten. Wenn auch bisher diese Art der Komplementzerstörung nur bei dem Verdünnen des Serums mit Wasser oder salzfreien Zuckerlösungen beobachtet werden konnte, so wird man doch daran denken müssen, daß durch gewisse andere Faktoren auch bei Salzgegenwart analoge Wirkungen bedingt werden könnten.

Was nun die übrigen Stoffe von antihämolytischer Wirkung anlangt, so gibt es zunächst eine Reihe von Agenzien, welche sich aus den Reaktionsgemischen wieder entfernen lassen, wodurch zugleich die komplettierende Funktion wieder restituiert wird. Dahin gehört zunächst der Einfluß des salzfreien Mediums, der, bereits BUCHNER und ORTHENBERGER bekannt, durch FERRATA analysiert worden ist. Diese umkehrbare Funktion des Salzmangels steht mit der beschriebenen inaktivierenden Wirkung des gleichen Faktors in keinem Widerspruch, da sich aus den Untersuchungen von SACHS und TERUUCHI ergeben hat, daß es von dem Verdünnungsgrade abhängt, ob die Komplementwirkung nach Wiederherstellung des isotonischen Salzgehaltes in Erscheinung tritt oder nicht. Außer dem Einfluß des Salzmangels muß hier die Bedeutung einer erhöhten Salzkonzentration erwähnt werden. Die hemmende Wirkung erhöhter Salzkonzentration ist bereits durch Versuche von NOLF, MARKL, EHRLICH und SACHS bekannt und wird von jeher als »antireaktive« Wirkung aufgefaßt, indem nach Beseitigung der störenden Salzmenge durch Verdünnen mit Wasser die Komplementwirkung wieder in Erscheinung tritt. Daß es sich bei der antihämolytischen Wirkung der Salze nicht um eine Zerstörung der Komplemente handelt, ergibt sich ja auch aus den Untersuchungen FRIEDBERGERS, nach denen sich sogar starkes Besalzen der Sera für die Komplementkonservierung in guter Weise eignet. Im allgemeinen kann man, wie schon gesagt, annehmen, daß die hemmende Funktion der Salze eine antireaktive ist, indem durch die erhöhte Salzkonzentration die Reaktionsfähigkeit zwischen Komplement und ambozeptorbeladenen Blutzellen gehindert wird, eine Erklärung, der sich auch von DUNGERN und COCA, sowie RUFFER und CRENDIROPOULO in neueren Arbeiten anschließen. Daneben wird man aber auch an die Möglichkeit denken müssen, daß es sich bei den Salzwirkungen um Doppelverbindungen von Komplement und Salzen, bzw. Ionen handeln kann, eine Auffassung, die von HEKTOEN und RÜDIGER, sowie von MANWARING vertreten worden ist. In der Tat spricht die von verschiedenen Autoren (HEKTOEN und RÜDIGER, MANWARING, FRIEDBERGER, NOGUCHI) betonte differente Wirkung verschiedener Jonen dafür, daß die chemische Beschaffenheit der Salze nicht gleichgültig ist. Von stärkster antikomplementärer Wirkung werden meist die Baryum-, Kalzium- und auch Magnesiumsalze beschrieben. Durch Ausfällung dieser Salze gelingt es, wie MANWARING, VON DUNGERN und COCA, NOGUCHI gezeigt haben, die komplementäre Wirkung zu restituieren. Ebenso wird nach GENGOU die antikomplementäre Wirkung des Natriumzitrats durch Zusatz von Kalksalzen aufgehoben*). Zu erwähnen wären schließlich hier noch die antikomplementären Wirkungen, welche TSURUSAKI bei Verwendung von Harnstoff, Schwefelharnstoff, Urethan, Guanidinkarbonat beobachtet hat.

Im Anschluß an die erörterte hemmende Wirkung der Salze wäre der antikomplementären Wirkung der Salze von Fett- und Gallensäuren im besonderen zu gedenken. Die antikomplementären Wirkungen der lipoidartigen Stoffe sind von um so größerer Bedeutung, als ja bei der

*) In gewissen Konzentrationen können Salze auch die hämolytische Kraft mancher Sera steigern. So beschreiben CERNOVODEANU und HENRI eine begünstigende Wirkung kleiner Mengen von Magnesiumsalzen, NOGUCHI, sowie v. DUNGERN und COCA eine gewisse verstärkende Wirkung löslicher Ölseifen. Nach neueren Untersuchungen von SASAKI können Aminosäuren die hämolytische Wirkung der Sera verstärken.

später zu erörternden WASSERMANN'schen Syphilisreaktion Lipoidgemenge als Reagenzien in Betracht kommen. Die antikomplementäre Wirkung der Seifen ist von SACHS und ALTMANN beschrieben worden, die der gallensauren Salze von LEVADITI und YAMANOUCHI, NEUFELD und HÄNDEL. Von besonderem Interesse ist dabei, daß SACHS und ALTMANN, sowie NEUFELD und HÄNDEL beobachten konnten, daß die antikomplementäre Wirkung durch solche Dosen ausgeübt wird, welche an und für sich hämolytisch wirken*). Daß bei den genannten lipoidartigen Stoffen ein Parallelismus zwischen hämolytischer Kraft und antikomplementärer Wirkung besteht, zeigen auch Untersuchungen von BAUER und besonders diejenigen von SACHS und RONDONI. Diese Autoren konnten nämlich feststellen, daß ein Zusatz von Lecithin zu Seifenlösung, der nach Untersuchungen von F. SACHS die Seifenhämolyse hemmt, auch die antikomplementäre Wirkung der Seifen erheblich reduziert. Daß auch andere Lipoide antihämolytisch, und im besonderen antikomplementär, wirken, hat sich aus zahlreichen Untersuchungen ergeben. WASSERMANN und CITRON, sowie LANDSTEINER und VON EISLER beschrieben antikomplementäre Wirkungen des Lezithins, LANDSTEINER und STANKOVIC solche durch Cholesterin, Protagon, Tristearin. Über antikomplementäre Wirkungen von Neutralfetten berichten WASSERMANN und CITRON, sowie FROUIN. Diese antikomplementären Wirkungen werden meist auf eine physikalische Absorption, bedingt durch die kolloidale Natur der Lipoidlösungen, bezogen. NEUFELD und HÄNDEL, wie auch SACHS und ALTMANN diskutieren die Möglichkeit, daß es sich dabei um eine kombinierte Wirkung handeln könne, die in einer Reaktion der Lipoide mit gewissen Bestandteilen des komplementierenden Serums bestünde und erst sekundär zur Komplementbindung führte. Man muß ja überhaupt, worauf zuerst WASSERMANN und CITRON mit Nachdruck hingewiesen haben, stets bei antikomplementären Wirkungen in Erwägung ziehen, daß man nicht imstande ist, die zu untersuchenden Stoffe mit Komplementen isoliert in Aktion treten zu lassen. Mit den Komplementen werden ja immer gleichzeitig auch die übrigen Bestandteile des als Komplementträger vorhandenen Serums in das Reaktionsgemisch eingeführt, so daß a priori die Frage gar nicht entschieden werden kann, ob die beobachtete antikomplementäre Wirkung eine direkte Funktion des untersuchten Stoffes oder erst indirekt durch eine Reaktion mit gewissen Serumbestandteilen veranlaßt ist.

Die kolloidale Natur ist nun von vielen Autoren für die antikomplementäre Wirkung zahlreicher Stoffe verantwortlich gemacht worden. In der Tat sind für zahlreiche Kolloide und indifferente Niederschläge antikomplementäre Wirkungen beschrieben worden. Aus der großen Reihe der hierher gehörigen Angaben seien nur die wichtigsten erwähnt. So wirken antikomplementär nach WILDE, LÖWENSTEIN Aleuronat und Pepton, nach VON LINGELSHEIM Carraghenmoos, nach WENDELSTADT Glykogen, Inulin, Pepton und Albumosen, nach WASSERMANN und BRUCK Tuberkulin, nach CITRON natürliche und künstliche Aggressine, nach WASSERMANN und CITRON Gelatine, nach LANDSTEINER und VON EISLER Kasein, Sitosterin, Kieselguhr, Quarzsand, Kreide, Kohle, nach LANDSTEINER und STANKOVIC Kaolin, koaguliertes Serumeiweiß, Eiweißniederschläge usw.

*) Die hämolytische Wirkung der Seifen und gallensauren Salze wird dabei ihrerseits durch das komplementierende Serum als solches aufgehoben.

Mit der antikomplementären Wirung durch indifferente Niederschläge beschäftigen sich im besonderen die Arbeiten von SELIGMANN und HAILER. Eine große Reihe von antikomplementären Wirkungen indifferenter Stoffe haben auch UHLENHUTH, sowie seine Mitarbeiter WEIDANZ und BORCHMANN beschrieben*). In methodischer Hinsicht wichtig ist die Feststellung von UHLENHUTH, daß die antikomplementäre Wirkung derartiger Stoffe weit stärker in Erscheinung tritt, wenn normale Ambozeptoren zur Hämolyse verwendet werden, als bei immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren. Es ergibt sich daraus für die Methodik der Komplementbindung im allgemeinen die Forderung, von der Verwendung normaler Ambozeptoren abzusehen, da man bei der Verwendung der Komplementbindungsreaktion zu praktischen Zwecken naturgemäß unspezifische Hemmungswirkungen nach Möglichkeit vermeiden muß. Worauf dieser Unterschied bei Verwendung von normalen und Immunambozeptoren beruht, ist schwer zu entscheiden. Man könnte daran denken, die größere Serummenge, welche bei der Hämolyse durch normale Ambozeptoren naturgemäß interferiert, dafür verantwortlich zu machen.

Bei dieser großen Reihe von antikomplementär wirkenden Stoffen, die im Vorhergehenden kurz skizziert sind, kann es nicht wundernehmen, daß auch normale tierische Gewebe und Säfte antihämolytische Wirkungen ausüben. Die Kenntnis dieser Faktoren ist besonders wichtig, da ja bei den serodiagnostischen Methoden, welche mittels Komplementbindung arbeiten, stets die Verwendung von tierischen Gewebsstoffen, insbesondere von Blutserum in Betracht kommt. Es muß aber von vornherein betont werden, daß es nicht angängig ist, hier zu verallgemeinern und etwa, wie das häufig geschieht, antihämolytische Wirkungen des Serums ohne weiteres auf den Gehalt desselben an erfahrungsgemäß hemmenden Stoffen oder auf bestimmte Isolierungsprodukte der genuinen Körpersäfte zu beziehen. Die Verhältnisse liegen bei Verwendung des nativen Serums doch insofern anders, als durch die Kombination der verschiedensten Komponenten Wirkungen, welche einzelne von ihnen im isolierten Zustand ausüben können, aufgehoben sind. Es sei hier nur daran erinnert, daß das Blutserum in der Regel, worauf VON LIEBERMANN hingewiesen hat, einen genügenden Gehalt an Seifen besitzt, um es zu einer hämolytischen Wirkung zu befähigen. Wenn trotzdem die hämolytische Funktion der Seifen im Serum nicht in Erscheinung tritt, so liegt dies eben daran, daß andere Serumbestandteile diese Qualität paralysieren.

Zunächst wirken nun, wie zuerst VON DUNGERN festgestellt hat, die meisten Zellen, gleichgültig, ob sie in Form von Emulsionen oder von Extrakten verwendet werden, antikomplementär. Eine Ausnahme bilden, wie wir durch Untersuchungen von EHRLICH und MORGENROTH wissen, die intakten roten Blutkörperchen, welche Komplemente ohne Vermittlung von Ambozeptoren nicht zu absorbieren vermögen. Gerade diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß die roten Blutzellen sich für die Analyse der Ambozeptor-Komplementwirkung in so ausgezeichneter Weise geeignet erwiesen**). Daß auch andersartige

*) Dahin gehören: Tuberkulin, Urin, Extrakte aus Wolle, Lappen, Leder, Borsäure, Benzoesäure, Formalin, Fluornatrium, Natriumsulfit, Extrakte aus einer Reihe von Gewürzen usw.

**) Die aus den roten Blutzellen hergestellten Stromata wirken dagegen nach MUIR komplementbindend.

Zellemulsionen antimkoplementäre Wirkung besitzen, ist bekannt und für Hefe durch von Dungern, Ehrlich und Sachs, für Bakterienemulsionen seit von Dungern, Wilde, Ehrlich und Sachs in zahlreichen Fällen beschrieben worden. Bemerkenswert ist, daß die Organextrakte neben ihrer antikomplementären Wirkung auch sehr oft an und für sich hämolytisch wirken, eine Eigenschaft, die durch Untersuchungen von Tarrassévitsch bekannt und insbesondere durch Korschun und Morgenroth in ihrem Wesen erkannt worden ist. Man nimmt heute wohl allgemein an, daß diese hämolytische Funktion auf lipoidartige Stoffe der Organextrakte bezogen werden muß, und es verdient hervorgehoben zu werden, daß ein gewisser Parallelismus zwischen hämolytischer und antikomplementärer Wirkung der Organextrakte (ähnlich wie bei den Seifen usw.) zu bestehen scheint, wie dies aus den Untersuchungen Friedemanns über den Pankreasextrakt und aus den zahlreichen Erfahrungen bei der Wassermannschen Syphilisreaktion hervorgeht. Allerdings wird man wohl auch andere Faktoren für die antikomplementäre Funktion der Organzellen verantwortlich machen müssen. So kann der Suspensionszustand und der kolloidale Charakter der Organemulsionen offenbar eine Rolle spielen. Besonders eklatant ergibt sich dies aus Untersuchungen von Sachs und Rondoni. Diese Autoren konnten nämlich feststellen, daß derselbe alkoholische Organextrakt in verschiedenem Maße antikomplementär wirken kann, je nachdem die Verdünnung der alkoholischen Stammlösung mit physiologischer Kochsalzlösung rasch oder langsam erfolgt. Im ersteren Falle, der eine relativ klare Verdünnungsflüssigkeit ergibt, ist die antikomplementäre Wirkung erheblich geringer, als bei langsamer Verdünnung, welche eine mehr oder weniger stark opaleszente Lösung zur Folge hat. Außerdem wird man aber auch zu berücksichtigen haben, daß Organzellen bzw. ihre Extrakte durch chemische Reaktionen antihämolytisch wirken können, indem sie geeignete Rezeptoren für die Verankerung der Komplemente besitzen (vgl. die Untersuchungen von Römer, sowie Hess und Römer).

Antihämolytische Wirkungen von Ätherextrakten aus Zellen hatten übrigens als die ersten Landsteiner und von Eisler festgestellt, sie allerdings wohl auf eine Antiambozeptorwirkung bezogen. Bang und Forssmann haben dann über antikomplementäre Wirkungen von Ätherextrakten berichtet, und Dautwitz und Landsteiner beschreiben, daß dem in Azeton löslichen Teil derselben die antikomplementäre Wirkung zukommt.

Was die antikomplementären Wirkungen des normalen Blutserums anlangt, so kann hier auf die zahlreichen Befunde, welche in dieser Hinsicht erhoben wurden, nicht ausführlich eingegangen werden. Es sei in dieser Hinsicht auf die jüngst erfolgte Darstellung von Sachs im Handbuch der Immunitätsforschung verwiesen. Tatsache ist, daß zahlreiche Normalsera antikomplementär wirken und oft erst nach geeigneter Inaktivierung diese antikomplementäre Wirkung aufweisen. Was die Ursachen dieser antihämolytischen Wirkungen der Sera anlangt, so muß auch hier vor einer schematisierenden Erklärungsweise gewarnt werden. In der Tat können zahlreiche Faktoren in Betracht kommen. Wenn auch die chemischen Komponenten der Sera, wie Eiweißstoffe und Lipoide, bzw. ihr kolloidaler Charakter eine Rolle spielen können, so kann man doch wohl nicht, wie dies Noguchi bestrebt ist, die aus dem Ätherextrakt des Blutserums gewonnenen »Protektine« ohne weiteres mit den antihämolytisch wirkenden Stoffen des nativen Blutserums identifizieren.

Man wird zu berücksichtigen haben das etwaige Vorkommen normaler Antiambozeptoren, wie sie zuerst von P. Th. Müller und Ehrlich und Morgenroth beschrieben worden sind, und ebenso das Vorhandensein von normalen Antikomplementen. Vom Standpunkte der von Ehrlich und Morgenroth aufgestellten Ambozeptortheorie sind von vornherein antikomplementäre Wirkungen des Blutserums zu erwarten, da ja die große Schar der normalerweise vorhandenen Ambozeptoren komplementbindende Funktionen ausüben können. Allerdings wird man dem heutigen Stande der Forschung gemäß zu berücksichtigen haben, daß die Entscheidung äußerst schwer ist, ob Antikomplemente sensu strictiori vorliegen, oder ob es sich um eine Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Antigen und Ambozeptor handelt. Einmal kann nämlich im Serum selbst bereits ein Komplex von ambozeptorbeladenen Antigenen vorliegen, der als Antikomplement imponieren muß, dann aber kann ein im Normalserum vorhandener Ambozeptor in dem komplettierenden Serum gleichzeitig das korrespondierende Antigen vorfinden, oder umgekehrt. Die erstere Möglichkeit vertreten von Bergmann und Savini für die zuerst von Neisser und Döring beschriebenen Hemmungserscheinungen, welche inaktiviertes menschliches Serum bei gewissen pathologischen Zuständen aufweist. Sie stützen sich dabei insbesondere auf Versuche an phosphorvergifteten Kaninchen, in denen sie zeigen, daß die antikomplementäre Wirkung des Serums dieser Tiere durch Zugabe von Leberextrakten verstärkt wird.

Gerade bei den antilytischen Wirkungen der inaktivierten Sera muß man aber auch die Interferenz von Umwandlungsprodukten der normalen hämolytischen Stoffe in Betracht ziehen. So sind von Neisser und Friedemann komplementophile Ambozeptoide in die Erörterung gezogen worden. Ganz unzweifelhaft ist ferner seit den Untersuchungen von Ehrlich und Sachs die Rolle der Komplementoide, welche durch die Besetzung der ambozeptorbeladenen Blutzellen dem Komplement den Zugang sperren können. Die interferierende Rolle der Komplementoide ergibt sich auch besonders aus Untersuchungen von Muir und Browning, welche bei der Verwendung einer Anzahl verschiedener inaktivierter Normalsera die stärkste Hemmung bei denjenigen beobachten konnten, die im aktiven Zustand als Komplemente dienten, und nach vorheriger Absorption der Komplemente eine erhebliche Abnahme der antikomplementären Funktion konstatierten. Es verdient, dies besonders hervorgehoben zu werden, weil Bordet und Gay in neueren Arbeiten einen Standpunkt vertreten, der die antihämolytische Wirkung normaler Sera im allgemeinen als eine »antireaktive« erscheinen läßt, etwa in dem Sinne, den wir oben für die Wirkung der Salze diskutiert haben. Wenn man auch ohne weiteres wohl eingestehen muß, das die hemmende Wirkung mehr oder weniger großer Serumkonzentrationen eine »antagonistische« in dem von Bordet und Gay gewollten Sinne sein kann, so erscheint es doch nicht angängig, ohne weiteres alle durch normale Sera bedingten Hemmungswirkungen auf diese einheitliche Ursache zurückzuführen. Die Entscheidung, ob es sich im einzelnen Falle um eigentlich antikomplementäre oder antireaktive Funktionen handelt, ist allerdings schwer zu treffen, da es im allgemeinen ja nicht gelingt, die Hemmungskörper aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen und auf diese Weise den Nachweis zu führen, daß sie das Komplement eventuell gebunden haben. Man wird in Zukunft, um zwischen den beiden Möglichkeiten zu entscheiden, den zeitlichen Faktor in erhöhtem Maße zu

berücksichtigen haben, da ja eine rein antireaktive Funktion der Sera in gleichem Maße in Erscheinung treten muß bei gleichzeitigem Mischen aller Komponenten, wie bei dem Digerieren von hemmendem Serum und Komplement vor dem Zusatz von ambozeptorbeladenen Blutzellen. Die Abhängigkeit der Hemmungswirkung von der Ambozeptormenge wird hingegen in jedem Falle zu erwarten sein, da sich hierfür bereits durch den Faktor der Pluralität der Komplemente eine Erklärung ergibt, dann aber auch die allgemeine Erfahrungstatsache, daß der zur Hämolyse erforderliche Komplementbedarf mit der Zunahme der Ambozeptormenge abnimmt (Massenwirkung usw.), in Betracht kommt. BORDET und GAY stützen ihre Auffassung auch darauf, daß die hemmenden Wirkungen der Sera zuweilen nicht sowohl von den absoluten Serummengen, als von der Serumkonzentration abhängig sind, indem es ihnen in gewissen Fällen gelungen ist, die in dem ursprünglichen Gemisch ausgebliebene Hämolyse durch einfaches Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung wieder in Erscheinung treten zu lassen. Ja, BORDET und STRENG beschreiben sogar neuerdings, daß es in Verfolg früherer Beobachtungen von KLEIN gelingt, aus konzentrierten Mischungen von Blut und Pferdeserum auch bei höherer Temperatur den Ambozeptor isoliert an die Blutkörperchen zu verankern, während beim Verdünnen des gleichen Gemisches mit physiologischer Kochsalzlösung auch das Komplement gebunden wird. Allerdings wird man auch hierbei mit der Aufstellung einer generalisierenden Gesetzmäßigkeit vorsichtig sein müssen. Hat doch GAY selbst vor einiger Zeit einen die Hämolyse hemmenden Einfluß der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung beschrieben. Wenn derselbe auch nicht immer wahrzunehmen ist, so verfügen doch auch wir über Beobachtungen, aus denen sich ergibt, daß die Hämolyse in konzentrierten Mischungen von Blut und Serum stärker sein kann, als in verdünnten, die gleichen absoluten Mengen enthaltenden Gemischen. Gerade in neuerer Zeit ist man ja vielfach bestrebt, dem Einfluß des Milieus auf die hämolytischen Vorgänge eingehender zu prüfen, und es wird späteren Untersuchungen vorbehalten beiben müssen, diese wichtigen Fragen zu klären. Man wird den von BORDET und GAY erhobenen Befunden insofern unbedingt Beachtung schenken müssen, als sie darauf hinweisen, daß bei der üblichen Methodik der Komplementbindungsreaktion fast immer die Verhältnisse so gelegen sind, daß die Flüssigkeit in der ersten Phase der eigentlichen Komplementbindung konzentrierter ist, als in der zweiten des Nachweises von freigebliebenem Komplement. Keinesfalls aber wird man echte antikomplementäre Wirkungen der normalen Sera ausschließen dürfen, zumal eben, wie schon mehrfach erwähnt, zwischen den beiden Möglichkeiten kaum mit Sicherheit zu entscheiden sein dürfte.

Besonders erwähnt seien noch die im besonderen als »antagonistisch« bezeichneten Eigenschaften des Blutserums, deren Kenntnis wir PFEIFFER und FRIEDBERGER verdanken. Es handelt sich darum, daß normale Sera, welche bakteriolytisch wirken und die Bakteriolyse durch die entsprechenden Immunsera nicht hemmen, nach dem Ausfällen der in ihnen enthaltenen Ambozeptoren durch entsprechende Bakterien den letzteren gegenüber eine spezifisch antilytische Funktion annehmen. SACHS, der die analogen Bedingungen für die hämolytischen Sera bestätigen konnte, ist zu der Auffassung gelangt, daß es sich um antikomplementäre Wirkungen handelt, welche durch den Gehalt des Serums an nichtspezifischen Normalambozeptoren be-

dingt und im nativen Serum durch die Interferenz der spezifischen Normalambozeptoren verdeckt werden. BORDET und GAY haben die entsprechenden Versuche bestätigt und differieren nur insofern, als sie die antagonistische Wirkung wiederum nicht auf antikomplementäre Wirkung im engeren Sinne, sondern mehr auf eine physikalische Behinderung der Komplementbindung beziehen wollen. Gerade bei diesen Versuchen stützen sich BORDET und GAY darauf, daß es ihnen gelungen ist, die antagonistische Wirkung durch Zufügen von physiologischer Kochsalzlösung aufzuheben. Der von SACHS ausgesprochenen Auffassung gegenüber, daß die antagonistischen Sera stärker bei der Hämolyse durch Immunambozeptoren als bei derjenigen durch Normalambozeptoren zur Geltung kommen, ist nach BORDET und GAY der Einfluß der antagonistischen Stoffe wesentlich von der Ambozeptormenge (Sensibilisierung) abhängig. Wenn man auch naturgemäß dem Sensibilisierungsgrade eine hohe Bedeutung vindizieren muß, so scheint es nach vielen Erfahrungen doch, daß die Ambozeptoren auch qualitativ differieren können. Es sei hier nur an die Befunde von UHLENHUTH erinnert, der bei der hemmenden Funktion indifferenter Stoffe meist eine stärkere Wirkung bei Verwendung von Normalambozeptoren, als bei Verwendung von Immunambozeptoren eintreten sah. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Serummengen im ersteren Falle erheblich größere sind und daher gerade die Gelegenheit zu antireaktiven Wirkungen möglich ist. Will man daher qualitative Unterschiede zwischen verschiedenen Ambozeptoren ermitteln, so wird es sich empfehlen, mit ambozeptorbeladenen Zellelementen zu arbeiten. Hingewiesen sei auch an dieser Stelle auf neuere Mitteilungen von BAUER, denen zufolge Meerschweinchenserum beim Lagern seine komplettierende Fähigkeit für die vom Kaninchen gewonnenen Immunambozeptoren für Hammelblut erheblich rascher einbüßen soll, als diejenige für die im Menschenserum enthaltenen Normalambozeptoren. Sollte sich dieser Befund bestätigen, so kann man die Erklärung wohl nur entweder in einer Pluralität der Komplemente, oder in einer besonders starken komplementfixierenden Kraft gewisser Normalambozeptoren suchen. Daß auch bei gleichartigen Immunambozeptoren trotz übereinstimmenden Titres eine verschiedene Avidität bestehen kann, darauf ist von WASSERMANNS Seite wiederholt aufmerksam gemacht worden (vgl. WASSERMANN und CITRON).

Es muß schließlich noch erwähnt werden, daß auch SELIGMANN die hemmenden Wirkungen normaler inaktivierter Sera unter physikalischen Gesichtspunkten zu betrachten und zu den Adsorptions- bzw. Umhüllungserscheinungen zu rechnen geneigt ist. Wenn wir resumieren, so muß den zahlreichen durch Chemikalien, Gewebe und Sera bedingten Hemmungserscheinungen gerade bei den im folgenden zu erörternden Phänomenen der Komplementbindung im engeren Sinne ganz besondere Aufmerksamkeit geschenkt und der Vielgestaltigkeit der möglichen kausalen Momente bei Erklärungs- und Deutungsversuchen in vorsichtiger Weise Rechnung getragen werden.

B. Komplementbindung durch das Zusammenwirken zweier Komponenten.

Was nun die eigentliche Komplementbindung, worunter wir die durch das Zusammenwirken zweier Komponenten resultierende antikomplemen-

täre Funktion verstehen, anlangt, so ergibt sich aus den im vorigen Kapitel erörterten zahlreichen Momenten, durch welche indifferente Stoffe, wie Chemikalien, Zellen, Zellextrakte, Blutserum und andere Gewebssäfte, den gleichen Endeffekt bedingen können, zur Genüge, daß eine antikomplementäre Wirkung durch das Zusammenwirken zweier Stoffe unter Umständen selbstverständlich erscheinen muß. Wenn nämlieh die einzelnen Komponenten bereits an und für sich eine antikomplementäre Wirkung entfalten, so ist die Möglichkeit gegeben, daß solche Dosen von ihnen, welche einzeln indifferent sind, kombiniert eine Hemmungswirkung ausüben. Es kann sich also bei derartigen Vorgängen um einfache Summationserscheinungen handeln. Eine kritische Beurteilung der jeweiligen Verhältnisse ist daher notwendig. Die sich ergebenden Konsequenzen in bezug auf die Methodik sind von Wassermann und Citron in scharfer Weise gezogen worden, und man muß, um den Summationseinwand auszuschließen, die Forderung stellen, daß die beiden Komponenten einzeln auch in der doppelten Dosis der zur Komplementbindung benutzten Mengen einer antikomplementären Wirkung entbehren. Eine Täuschung kann dabei noch dadurch bedingt sein, daß die eine Komponente an und für sich hämolytisch wirkt (Lipoidgehalt usw.) und diese hämolytische Wirkung durch die andere Komponente aufgehoben wird. Besonders bei der Syphilisreaktion ist auf eine derartige Komplikation zu achten.

1. Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper.

Die durch das Zusammenwirken von spezifischen Antigenen und Antikörpern verursachte antikomplementäre Wirkung ist in bezug auf die Immunitätsforschung die wichtigste Form der Komplementbindung. Die große allgemeine Bedeutung, welche diesem Phänomen zukommt, ist erst spät erkannt worden. Zwar wußte man seit den Untersuchungen von Ehrlich und Morgenroth, sowie Bordet, daß antikomplementär wirkende Antikörper immunisatorisch durch Injektion fremdartigen Blutserums und von Gewebsextrakten erzeugt werden können. Indessen sind diese antikomplementären Wirkungen der Antisera im Sinne von Antikomplementen, d. h. also von eigentlichen Antikörpern der Komplemente, gedeutet worden, bis Moreschi in seinen aus dem Pfeifferschen Institut hervorgegangenen grundlegenden Arbeiten den exakten Nachweis führte, daß »die antikomplementäre Serumwirkung auf dem Zusammenwirken von zwei Substanzen beruhen kann, einer im Serum der vorbehandelten Tiere vorhandenen und einer zweiten, die sich im Serum derjenigen Tierspezies (oder einer nahen verwandten) findet, deren Serum zur Vorbehandlung gedient hat«. Man hatte nämlich früher übersehen, daß gleichzeitig mit der Injektion von Komplementen auch die im komplettierenden Serum vorhandenen Eiweißantigene Antikörper bilden können, welche im Verein mit den entsprechenden Antigenen antikomplementär wirken. Wenn auch die Immunitätsforschung bereits Gengou die Entdeckung der interessanten Tatsache verdankt, daß bei der Immunisierung mit fremdartigen gelösten Eiweißstoffen nicht nur die bereits bekannten Präzipitine, sondern auch Ambozeptoren entstehen, so ist es merkwürdig und wohl wesentlich dem Umstand zuzuschreiben, daß von Gengou die sich für die Antikomplementfrage ergebenden Konsequenzen nicht gezogen wurden, wenn die wichtige Arbeit Gengous lange Zeit

unbeachtet blieb und erst in Hinblick auf die Untersuchungen Moreschis wieder in Erinnerung kam. Jedenfalls muß man die Arbeiten Moreschis als den Ausgangspunkt des in den letzten Jahren so rasch erfolgenden Aufschwunges der Komplementbindungsstudien bezeichnen.

Was die Frage der eigentlichen Antikomplemente anlangt, so muß man Moreschi darin zustimmen, daß das vorgelegene Beweismaterial durchaus nicht für ihre Existenz zu sprechen geeignet war. Wenn man nämlich Immunsera auf diejenigen komplettierenden Sera, welche zu ihrer Erzeugung gedient haben, einwirken läßt, so sind ja die Bedingungen für eine echte Komplementbindung ohne weiteres gegeben, indem das Antiserum in dem komplettierenden gleichzeitig das korrespondierende Eiweißantigen vorfindet. Die von Bordet auch in Hinblick auf die Versuchsbefunde Moreschis verteidigte Spezifität der Komplemente einer Tierspezies und des Antikomplements ist also nur eine scheinbare, in Wirklichkeit ist der antikomplementär wirkende Antikörper spezifisch in bezug auf seine haptophore Gruppe, welche mit dem Antigen reagiert, aber nicht in bezug auf die komplementophile Gruppe, welche erst nach der Verbindung mit dem Antigen zur Wirkung gelangt. Aber zum Zustandekommen der antikomplementären Wirkung im Sinne Moreschis muß es auch genügen, wenn nicht das komplettierende Serum, sondern irgend ein in dem betreffenden Versuch zur Verwendung gelangender Bestandteil das korrespondierende Antigen enthält. Und so kann die Tatsache, daß Antisera auch gegenüber komplettierenden Seris, welche nicht mit dem zu ihrer Gewinnung benutzten identisch sind, antikomplementär wirken, nicht überraschen. Aber auch dann, wenn zur Zeit der Gewinnung des Antiserums noch Eiweißantigene in demselben enthalten sind, wird das Serum antikomplementär durch die Kombination beider Komponenten wirken können. Und in diesem Sinne dürften frühere Beobachtungen von Ehrlich und Morgenroth über Autoantikomplemente eine Erklärung finden. Die Interferenz der korrespondierenden Eiweißantigene kommt um so mehr in Betracht, als man seit Moreschi weiß, daß die minimalsten Antigenmengen noch zum Hervorrufen der Erscheinung genügen. Es ergibt sich weiterhin, aus diesem Umstand, daß Antisera auch an und für sich antikomplementär wirken können, wenn sich eben noch Reste der einverleibten Antigene im Serum befinden. In dieser Hinsicht muß auch bei der Gewinnung der Antisera dem Zeitpunkt der Blutentnahme Beachtung geschenkt werden.

Man kann natürlich die Möglichkeit, immunisatorisch echte Antikomplemente darzustellen, trotzdem nicht ausschließen, zumal die Analogie, welche die Komplemente mit den Toxinen aufweisen, zu der Annahme ihrer Antigennatur berechtigen. Der strikte Nachweis von echten Immunantikomplementen steht aber auf Grund des früheren Versuchsmaterials noch aus. Neuerdings gelangt Streng auf Grund experimenteller Studien zu dem Schlusse, daß wenigstens gegen die Komplemente des Pferdeserums echte Antikörper erzeugt werden können. Die zum Nachweis herangezogene Kombination ist allerdings eine so außergewöhnliche und komplizierte, daß eine Bestätigung unter Verwendung der lytischen Komplementfunktionen noch als eine erstrebenswerte Forderung erscheint.

Im Gegensatz zu den Antikomplementen hat sich die Existenz von Antiambozeptoren in Antiseris trotz der durch die Komplementbindungserscheinungen bedingten Komplikationen als sicher erweisen lassen. Der gegenwärtige Stand dieser Frage sei dahin resumiert, daß nach dem

von Pfeiffer und Friedberger, Bordet, Ehrlich und Sachs, Muir und Browning, Shibayama und Toyoda, Browning und Sachs, Friedberger und Moreschi vorgenommenen Untersuchungen die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren nicht auf die cytophile Gruppe des Ambozeptors einwirken, sondern auf eine andere Komponente, welche für die Tierart, von welcher der Ambozeptor stammt, spezifisch ist. Nach Ehrlich und Sachs handelt es sich dabei um den komplementophilen Apparat. Nun wissen wir freilich durch die Untersuchungen von Friedberger und Moreschi, daß man bei der Immunisierung mit artfremdem Serum nicht immer Antisera erhält, welche auf die ambozeptorbeladenen Zellelemente wie Antiambozeptoren wirken, sondern in manchen Fällen Immunkörper, welche gleichfalls von den ambozeptorbeladenen Blutzellen gebunden werden, die lytische Wirkung aber geradezu beschleunigen. Wenn wir die von Friedberger und Bezzola vertretene sehr plausible Auffassung akzeptieren, so handelt es sich auch hierbei um eine Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Eiweißantigen und Antikörpern. Das Antigen wird hier aber durch den Ambozeptor selbst dargestellt, und es erscheint daher am einfachsten, anzunehmen, daß der Ambozeptor eine Gruppe besitzt, durch die er als Eiweißantigen charakterisiert ist. Die beschleunigende Wirkung käme also danach in der Weise zustande, daß der Ambozeptor, der bereits an und für sich nach seiner Verankerung an die Zelle Komplement zu binden vermag, durch die weitere Bindung des beschleunigenden Antikörpers in seiner Funktion, die Komplementwirkung auf die Zelle zu vermitteln, ganz erheblich gesteigert wird. Man kann den Vorgang nach Moreschi treffend als »Kettenbindung« bezeichnen.

Man muß demnach bei der Darstellung von Antiseris durch Injektion fremdartigen Blutserums in Erwägung ziehen, daß folgende Antikörpertypen entstehen können:

1) Antiambozeptoren,
2) komplementbindende Antikörper; dieselben sind wahrscheinlich mit den beschleunigenden Immunstoffen Friedbergers und Moreschis identisch.

Es ergibt sich daraus, daß dasselbe Antiserum die Hämolyse hemmen kann, dadurch, daß der Ambozeptor das entsprechende Antigen darstellt (Antiambozeptorwirkung), durch den gleichen Umstand aber auch die Hämolyse beschleunigen kann und endlich, wenn das korrespondierende Antigen in Lösung vorhanden ist, durch eigentliche Komplementbindung antikomplementäre Wirkung ausüben muß. Die Interferenz der beiden erstgenannten Funktionen erscheint dann ausgeschlossen, wenn zur Gewinnung des Antiserums nicht das gleiche Serum gedient hat, welches als Ambozeptorträger fungiert. In den meisten Fällen werden die Verhältnisse ja dementsprechend liegen; es sei aber ausdrücklich auf die skizzierten Komplikationen hingewiesen.

Beschränkter sind nun die Möglichkeiten bei Verwendung von Antiseris, welche mit zelligen Materialien gewonnen sind. Hier kann es sich nur um Antikörperwirkungen handeln, welche gegen die in den Zellen enthaltenen Antigene gerichtet sind. Bei tierischen Zellen wird man allerdings zu berücksichtigen haben, daß dieselben Antigene, welche in den Zellen gelegen sind, auch in den Säften der gleichen Art vorkommen können, und bei Verwendung der homologen Ambozeptoren ist daher die Möglichkeit einer Interferenz der oben geschilderten

antiambozeptor- und hämolysebeschleunigenden Wirkungen gegeben. Bei Verwendung von Antisiris, welche durch Immunisierung mit andersartigen Antigenen, z. B. Bakterien, gewonnen sind, sind die Versuchsbedingungen insofern am reinsten, als es sich ausschließlich um Antikörperwirkungen, bedingt durch das Vorhandensein der entsprechenden Antigene, handeln kann.

Gerade bei der Untersuchung antibakterieller Immunsera ist nun schon vor vielen Jahren durch NEISSER und WECHSBERG ein Hemmungsphänomen beschrieben worden, welches als »Komplementablenkung« bezeichnet wurde. Diese Komplementablenkung besteht, wie hier kurz rekapituliert sein mag, darin, daß bakterizide Immunsera bei gleichbleibender Bakterien- und Komplementmenge ein Optimum der bakteriolytischen Wirkung aufweisen, insofern, als bei einem Überschuß des Immunserums die Bakteriolyse nicht eintritt. NEISSER und WECHSBERG haben diese Tatsache auf eine komplementbindende Funktion der überschüssigen, nicht mehr an die Bakterienzellen verankerten Ambozeptoren bezogen. Man ist heute geneigt, auf Grund der Untersuchungen von BUXTON und GAY auch das NEISSER-WECHSBERGsche Ablenkungsphänomen im Sinne einer Komplementbindung durch das Zusammenwirken zweier Substanzen aufzufassen, wobei als Antigenkomponente gelöste Bakterienbestandteile supponiert werden. Die Frage kann jedoch nicht als vollständig geklärt betrachtet werden. Jedenfalls erscheint es zweckmäßig, den Ausdruck »Komplementablenkung« für die von NEISSER und WECHSBERG analysierte Erscheinung vorläufig zu reservieren und die durch das Zusammenwirken zweier Komponenten bedingten antikomplementären Wirkungen allgemein als »Komplementbindung« zu bezeichnen.

Was nun die durch das Zusammenwirken von spezifischen Antigenen und Antikörpern bedingte Komplementbindung im besonderen anlangt, so ist die Erkenntnis des zugrunde liegenden Gesetzes, daß nämlich antikörperbeladene Antigene im Gegensatz zu dem Verhalten der beiden einzelnen Komponenten Komplemente mit großer Energie absorbieren, die Frucht der analytischen Studien EHRLICHS und MORGENROTHS über die hämolytischen Sera. Nachdem durch frühere Untersuchungen von PFEIFFER, METSCHNIKOFF und BORDET wahrscheinlich geworden war, daß die durch Immunisierung von Zellen gewonnen lytischen Antisera aus zwei Komponenten bestehen, gelang es EHRLICH und MORGENROTH den unumstößlichen Beweis für die komplexe Konstitution der immunisatorisch gewonnenen und normalen Hämolysine des Blutserums zu erbringen. EHRLICH und MORGENROTH konnten nämlich durch die Einwirkung der hämolytischen Sera auf die Zellantigene bei niedriger Temperatur die beiden Komponenten räumlich voneinander trennen. Sie gelangten daher zu dem Schluß, daß die Beziehungen beider Komponenten zueinander einen lockeren und sehr leicht dissoziationsfähigen Charakter haben, daß aber mit der Bindung der einen Komponente, des Ambozeptors, an die Zelle die Avidität zu dem anderen Bestandteil, dem Komplement, derartig gesteigert wird, daß nunmehr das Komplement von den ambozeptorbeladenen Zellen mit großer Energie absorbiert wird und auf diese Weise zur lytischen Wirkung gelangt. Diese grundlegende Tatsache, daß nämlich die bei der Immunisierung entstehenden Antikörper, die Ambozeptoren, von den entsprechenden Antigenen verankert werden und die Folge dieser Verankerung in einem starken Komplementbindungsvermögen des resultierenden Komplexes besteht, bildet die Basis des Verständnisses der durch das Zusammenwirken

von Antigenen und Antikörpern im allgemeinen resultierenden Komplementbindungsphänomene. Wie man sich den Mechanismus dieser Erscheinung vorstellt, ist dabei von untergeordneter Bedeutung, und es kann hier nicht der Ort sein, auf die zahlreichen Tatsachen, welche zugunsten der von EHRLICH und MORGENROTH vertretenen chemischen Ambozeptortheorie sprechen, oder auf die Befunde, welche BORDET im Sinne seiner physikalischen Sensibilisierungstheorie zu deuten versucht hat, näher einzugehen. Es mag hier genügen, festzustellen, daß die Demonstration des Komplementbindungsvermögens durch das Zusammenwirken von Zellantigenen und Ambozeptoren von EHRLICH und MORGENROTH stammt, wie das auch BORDET im Jahre 1900 mit den Worten anerkennt: »C'est là le fait de la fixation de l'alexine par les globules sous l'action de la sensibilisatrice, fait important, dont MM. EHRLICH et MORGENROTH ont les premiers publié la démonstration expérimentale.« BORDET hat nun durch besondere Versuche gezeigt, daß in der Tat freie Ambozeptoren den an die Zelle verankerten das Komplement nicht entziehen können. BORDET mischte nämlich Ambozeptoren, welche durch Immunisieren mit einem Antigen A gewonnen waren, mit komplettierendem Serum und setzte nach einer gewissen Zeit ein anderes Antigen B mit dem korrespondierenden Ambozeptor hinzu. Dabei zeigte sich, daß der Ambozeptor seine Wirkung auf das Antigen B ausüben konnte, daß also das zur lytischen Wirkung benötigte Komplement durch den freien Ambozeptor A nicht gebunden worden war. Wenn man auch diesem Versuch gegenüber vom Standpunkte der Pluralität der Komplemente aus den Einwand erheben kann, daß es sich bei der Wirkung der beiden Ambozeptoren A und B um zwei verschiedene Komplemente desselben Serums handeln kann, so konnte BORDET doch andererseits zeigen, daß die mit Immunambozeptoren beladenen Zellelemente einem komplettierenden Serum nicht nur die zur Lyse der verwendeten Zelle erforderliche Komplementfunktion entziehen, sondern das komplettierende Serum seiner sämtlichen Komplementfunktionen berauben. Diese Feststellung BORDETS ist, wie dies EHRLICH und MORGENROTH, sowie EHRLICH und SACHS dargetan haben, mit der Ambozeptortheorie und mit der Annahme einer Pluralität von Komplementen in einem und demselben Serum wohl vereinbar, indem man besonders bei den Ambozeptoren der Immunsera eine Vielheit von komplementophilen Gruppen annehmen muß. EHRLICH und MARSHALL haben außerdem Beweise dafür erbracht, daß ein und derselbe Ambozeptor eine große Zahl komplementophiler Gruppen besitzt und daher in seiner Konstitution als »Polyzeptor« aufzufassen ist. Es muß auch daran erinnert werden, daß, wie EHRLICH und SACHS gezeigt haben, die von BORDET festgestellte Bindung aller Komplementfunktionen durch ambozeptorbeladene Zellelemente zwar bei Verwendung von Immunambozeptoren in den meisten Fällen anzutreffen ist, daß aber bei Anwendung normaler Ambozeptoren eine elektive Komplementbindung gelingt, wenn bei Berücksichtigung geeigneter Mengenverhältnisse auch dem zeitlichen Faktor Rechnung getragen wird. Durch die Untersuchungen von EHRLICH und MARSHALL hat sich weiterhin gezeigt, daß die Bindung gewisser Komplemente zuweilen die Verankerung anderer Partialkomplemente zur Voraussetzung hat. Jedenfalls stellt der von BORDET erhobene Befund, demzufolge durch ambozeptorbeladene Antigene komplettierende Sera aller Komplementfunktion beraubt werden, wenigstens bei Verwendung von Immunambozeptoren, die Regel dar.

Der Feststellung dieser Tatsache muß eine besondere Bedeutung gerade in praktischer Beziehung zugesprochen werden, insofern, als sie zu dem indirekten Nachweise der Ambozeptoren mittels Komplementbindung führen mußte. Bordet und Gengou haben diese Konsequenz gezogen, indem sie sich in folgerichtiger Überlegung sagten, daß man durch die Tatsache der komplementbindenden Funktion der ambozeptorbeladenen Antigene auch dann den Nachweis von immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren führen können müßte, wenn die betreffenden Immunsubstanzen nicht durch eine sinnfällige Wirkung auf das betreffende Substrat charakterisiert werden könnten. Bordet und Gengou wandten daher diese Methode des indirekten Ambozeptornachweises auch dazu an, um Antikörper gegenüber solchen Bakterienarten, welche gegenüber der Bakteriolyse eine gewisse Resistenz besitzen, zu demonstrieren. Der Vorgang ist also der, daß ebenso wie im bakteriziden Reagenzglasversuch Bakterienemulsionen, Antiserum und komplettierendes Normalserum gemischt werden. Es ist aber für den zu führenden Ambozeptornachweis gleichgültig, ob Bakteriolyse eintritt oder nicht. Die Anwesenheit von Ambozeptoren wird vielmehr daraus erkannt, daß das zugefügte Normalserum durch den Kontakt mit dem Komplex Bakterienzelle plus Antiserum seine komplettierende Funktion eingebüßt hat. Natürlich ist die Voraussetzung, daß die Bakterien ebensowenig wie das Antiserum an und für sich in den zur Anwendung gelangenden Mengen auf irgend eine Weise antikomplementäre Wirkungen entfalten. Ob das Komplement nun gebunden worden ist oder nicht, kann durch den Umstand, daß bei einer derartigen Komplementbindung eben sämtliche Komplementfunktionen betroffen werden, dadurch eruiert werden, daß ein beliebiges System von Zelle und zugehörigem Ambozeptor dem Reaktionsgemisch zugesetzt wird. Ist das Komplement gebunden worden, so muß nunmehr die Cytolyse ausbleiben, im anderen Falle in Erscheinung treten. Lediglich den Forderungen nach einer einfachen und auch quantitativ übersichtlichen Versuchsanordnung ist es zuzuschreiben, daß man zum Nachweis der Bindung oder des Freiseins von Komplementen fast ausschließlich rote Blutkörperchen mit den zugehörigen hämolytischen Ambozeptoren wählt. Natürlich ist die Anwendung anderer Zellen ebenso denkbar, und bereits von Bordet und Gengou sind als Reagens auf die stattgehabte Komplementbindung ambozeptorbeladene Bakterien, welche durch den bakteriolytischen Versuch leicht nachweisbar sind, benutzt worden. Im allgemeinen werden aber derartige Systeme nur zur Analyse besonderer theoretischer Fragen herangezogen; für die Praxis der Komplementbindungsreaktion werden allgemein Kombinationen von Erythrocyten mit korrespondierenden Ambozeptoren verwendet und kurz als »hämolytisches System« bezeichnet.

Wenn wir das bisher Gesagte resumieren, so ergibt sich, daß man durch Immunisieren mit Zellen irgendwelcher Art Antikörper erzeugen kann, welche die Fähigkeit besitzen, durch ihre Vereinigung mit den entsprechenden Antigenen die Komplemente zu binden. Diese Komplementbindung kann erkannt werden: a) direkt durch eine lytische Einwirkung auf die Antigene, b) indirekt durch den Nachweis des Komplementmangels bei Zusatz eines hämolytischen Systems.

Der zweite Weg des Nachweises der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper ist der uns an dieser Stelle vornehmlich interessierende, und es sei noch bemerkt, daß auf diese Weise naturgemäß

auch im normalen Serum vorhandene Antikörper nachgewiesen werden können, wie dies zuerst MALVOZ gelang. Es mußte nun von vornherein wahrscheinlich erscheinen, daß die Möglichkeit, Antikörper von dem geschilderten Wirkungsmechanismus auszulösen, nicht nur den zelligen Antigenen, sondern auch den gelösten Eiweißstoffen antigener Natur zukäme. War ja doch der Parallelismus bei einer anderen Antikörperwirkung schon seit langem bekannt; man wußte, daß man durch Injektion gelöster genuiner Eiweißstoffe ebenso wie bei der Immunisierung mit Zellen Antisera erhält, welche eine Fällungswirkung auf die korrespondierenden Substrate ausübten. Und wenn man auch diese Antikörper, je nachdem als Antigene Zellen oder gelöste Stoffe dienten, in Agglutinine bzw. Präzipitine unterschied, so ist doch der der Agglutination und Präzipitation zugrunde liegende Wirkungsmechanismus als ein wesensgleicher zu betrachten. Wenn man nun die Analoga der hämolytischen und bakteriolytischen Ambozeptoren bei der Immunisierung mit gelösten Antigenen nicht sogleich auffand, so lag dies wohl nur daran, daß die lytische Antikörperfunktion sich nicht sinnlich wahrnehmbar nachweisen lassen kann, wenn die Antigene bereits von vornherein gelöst sind. In Verfolg des von BORDET und GENGOU zu einem methodischen Prinzip entwickelten indirekten Nachweises der durch die Vermittelung von Antikörpern stattgehabten Komplementbindung konnte aber kurz darauf GENGOU über die Entdeckung der wichtigen Tatsache berichten, daß auch bei der Immunisierung mit fremdartigen gelösten Eiweißstoffen (Blutserum, Fibrinogen, Eiereiweiß, Milch usw.) außer den schon bekannten Präzipitinen Ambozeptoren entstehen, d. h. Antikörper, welche die Bindung von Komplementen auf die entsprechenden gelösten Eiweißantigene vermitteln. Der Vorgang der Komplementbindung spielt sich also hierbei in Lösung ab. Man benutzt als Antigen ein Serum A, fügt dazu ein von einer anderen Tierspezies B durch Vorbehandeln mit A gewonnenes Antiserum und ein komplettierendes Normalserum und stellt ebenso wie bei der Verwendung von Bakterienzellen fest, daß bei Zusatz eines hämolytischen Systems die Hämolyse ausbleibt, das Komplement also durch das Zusammenwirken des Serums A mit dem korrespondierenden Antiserum gebunden worden ist.

Wenn seit dieser Entdeckung GENGOUS 3 Jahre vergehen mußten, ohne daß von irgend einer Seite die immerhin naheliegenden äußerst wichtigen Konsequenzen für die praktische Anwendung gezogen worden sind, so liegt dies wohl daran, daß von GENGOU der intime Zusammenhang der von ihm erhobenen Befunde mit der Antikomplementfrage nicht erkannt wurde, und andererseits der wichtige Umstand der Aufmerksamkeit entging, daß der die Komplementbindung auf gelöste Antigene vermittelnden Antikörperwirkung ein sehr beträchtlicher Grad von Spezifität zukommt, wobei die minimalsten Antigenmengen bereits zum Eintritt der Erscheinung genügen. So kam es, daß die GENGOUschen Befunde vielfach in Vergessenheit geraten waren, als MORESCHI in seinen Studien über Antikomplemente ganz analogen Erscheinungen begegnete, durch eine detaillierte Analyse aber gleichzeitig die Grundlage für die weitere Erforschung des Komplementbindungsphänomens bot. Besonders die in den Versuchen MORESCHIS hervorstechende Spezifität der Erscheinung und die Tatsache, daß äußerst geringe Mengen der als Antigen fungierenden Blutsera zum Hervorrufen der durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper resultierenden Komplementbindung genügen, mußte zu Studien über die praktische Verwendbarkeit dieser Reaktion zum Nach-

weis von Antigenen anregen. Mit der Erforschung dieser Frage haben sich bald darauf M. Neisser und Sachs beschäftigt, und ihre Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß das Phänomen der Komplementbindung zu einem exakten Nachweis von Antigenen benutzt werden kann. Unter Verwendung von tierischen Antigenen zeigten die Autoren, daß es gelingt durch Zusatz eines gegen eine bestimmte Tierart gerichteten Antiserums zu einer Eiweißlösung unter Verwendung eines komplettierenden Serums zu entscheiden, ob die Eiweißlösung das korrespondierende Antigen enthält. Damit war eine zweite Möglichkeit der allgemeinen Verwendung der Komplementbindungsreaktion zu praktischen Zwecken erschlossen. Wir haben also, was die praktische Bedeutung der Komplementbindung anlangt, zu unterscheiden:

a) das von Bordet und Gengou stammende Prinzip des Antikörpernachweises,

b) das von Neisser und Sachs eingeführte Prinzip des Antigennachweises.

Bevor wir aber auf die praktische Bedeutung dieser beiden Methoden und ihre Anwendung näher eingehen, müssen wir uns noch mit der theoretischen Seite der Komplementbindungerscheinungen etwas eingehender beschäftigen. Hier muß zunächst erwähnt werden, daß die Gesetzmäßigkeit, mit welcher Antisera im Verein mit den homologen Antigenen komplementbindende Wirkung besitzen, sehr bald in ihrer Allgemeinheit erkannt wurde. Ganz besonders müssen die Arbeiten Wassermanns und seiner Mitarbeiter hervorgehoben werden. Wassermann ging einen bedeutsamen Schritt weiter, als er gemeinschaftlich mit Bruck den Nachweis führte, daß auch gelöste Bakterienextrakte bei dem Zusammentreffen mit korrespondierendem Antiserum zur Komplementbindung führen. Es zeigte sich also, daß die gelösten Bestandteile der Bakterienzellen außer durch die bereits seit den Untersuchungen von Kraus bekannte Fähigkeit, durch Antisera präzipitiert zu werden, ihre antigene Natur auch dadurch dokumentieren, daß sie ebenso, wie dies Gengou für gelöstes tierisches Eiweiß entdeckt hatte, durch Vermittelung von Antikörpern komplementbindende Qualitäten erlangen. Es sei bereits an dieser Stelle auf den gewaltigen methodischen Fortschritt hingewiesen, welche diese von Wassermann und Bruck erhobenen Befunde im Gefolge hatten. Einmal wirken nämlich die homogenen Extrakte weit weniger an und für sich antikomplementär, als die zuerst von Bordet und Gengou benutzten Emulsionen von Bakterienzellen, dann aber war auch durch die Verwendung der gelösten Bakterienantigene die Anwendung der Komplementbindungsreaktion insofern erheblich erweitert, als man nicht mehr auf die Verwendung von Reinkulturen angewiesen war, sondern auch in solchen Fällen, in denen es sich um unbekannte oder nicht isolierbare Erreger handelt, die Organextrakte von Organismen, welche an der betreffenden Infektion zugrunde gegangen oder erkrankt waren, als Antigenquelle benutzen konnte. Nur eine zu erwartende Bestätigung waren schließlich die von Citron in Wassermanns Laboratorium erhobenen Befunde, daß man auch bei der Immunisierung mit Bakterienextrakten (künstliche Aggressine) die gleichen, die Komplementbindung vermittelnden Antikörper erhält, wie bei der Immunisierung mit Vollbakterien.

Auf Grund der erwähnten Feststellungen kann man als allgemeine Gesetzmäßigkeit formulieren, daß bei der Im-

munisierung mit Antigenen tierischen oder bakteriellen Ursprunges Antikörper entstehen, welche im Verein mit den homologen Antigenen einen die Komplementbindung vermittelnden Komplex bilden. Es drängt sich nun zunächst die Frage auf, ob diese Antikörper mit einem der bereits bekannten Antikörpertypen identisch sind. Wenn wir von den rein antitoxischen und den zur Phagocytose führenden cytotropen Antikörpern absehen, so kommen im wesentlichen zwei große Gruppen von Antikörperfunktionen in Betracht, die bei zelligen Elementen seit langer Zeit als agglutinierende und lytische differenziert werden. Was die Agglutinine und Lysine anlangt, so wird ihre Differenz wohl kaum bezweifelt. Bei den Lysinen kommt allerdings in Betracht, daß es sich um komplexe Stoffe handelt, von denen nur die einen Komponenten, die Ambozeptoren, die eigentlichen Antikörper darstellen. Die Frage kann also nur lauten, ob etwa Ambozeptoren und Agglutinine identisch sind oder nicht. In dieser Hinsicht liegt ein großes, hier nicht näher zu erörterndes Beweismaterial vor, welches für eine Differenz von Agglutininen und Ambozeptoren spricht. Zu beachten ist dabei die zuerst von Wassermann diskutierte Möglichkeit, daß es sich um ein einheitliches Antikörpermolekül handeln könnte, dem außer dem komplementophilen Apparat eine agglutinophore Gruppe zukäme, die allerdings gegenüber den äußeren Einflüssen einen unabhängigen Grad von Stabilität bzw. Labilität besitzen müßte. Diese Anschauung basiert also ebenfalls auf der Annahme einer funktionellen Unabhängigkeit von Agglutinations- und Ambozeptorwirkungen. Es sei hier nur bemerkt, daß eine Reihe von Tatsachen dafür zu sprechen scheint, daß auch die haptophoren Funktionen der beiden Antikörperwirkungen unabhängig voneinander sind.

Beziehungen der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper zu den Präzipitinen (Agglutininen).

Bei der althergebrachten Unterscheidung von cytoxoischen Antikörpern in Agglutinine und Ambozeptoren mußte es immerhin überraschen, daß man bei der Analyse der gegen gelöste Eiweißantigene gerichteten Antikörper vielfach Bedenken trug, nach demselben Prinzip zu differenzieren und auch heute noch gelegentlich bestrebt ist, die Komplementbindungserscheinungen auf Präzipitationsvorgänge zurückzuführen. Es ist dies um so merkwürdiger, als Gengou, der Entdecker der unter Verwendung gelöster Eiweißantigene zustande kommenden Komplementbindung, von vornherein die dabei interferierenden Antikörper als Ambozeptoren ansprach und zu seinen Befunden sogar auf Grund der direkten Fragestellung gelangte: Bilden gelöste Eiweißantigene außer den schon bekannten Präzipitinen bei der Immunisierung auch Ambozeptoren? Dem Umstande, daß diese Befunde Gengous in Vergessenheit geraten waren, und der Tatsache, daß ja bei dem Zusammenbringen von gelösten Eiweißantigenen und Antiseris Gelegenheit zu Präzipitationsvorgängen immer gegeben ist, muß es wohl zugeschrieben werden, daß man, als durch die Arbeiten Moreschis und durch die davon unabhängigen Mitteilungen von Gay und Klein die allgemeine Aufmerksamkeit wieder auf diese Komplementbindungsphänomene gelenkt wurde, in der präzipitierenden Wirkung der Sera gleichzeitig die Ursache für die komplementbindende Funktion erblickte. Demgegenüber brachten

die Arbeiten von Neisser und Sachs die bereits von Gengou vertretene Ansicht in Erinnerung. Diese Autoren gelangten zu der Auffassung, daß es sich bei der komplementbindenden Funktion der mit Antiserum digerierten Eiweißlösungen um Ambozeptorwirkung handelte. Neisser und Sachs konnten auch dann noch ein deutliches positives Ergebnis der Komplementbindungsreaktion verzeichnen, wenn eine Präzipitatbildung überhaupt nicht mehr wahrzunehmen war. Auch standen Stärke des Niederschlages und Komplementbindungsvermögen durchaus nicht immer in direkter Proportion, wie das auch von Klein berichtet wurde. Die Unabhängigkeit der Komplementbindungsvorgänge von der Präzipitation ergab sich dann besonders eklatant aus den Versuchen von Wassermann und Bruck. Wassermann und Bruck arbeiteten mit Bakterienextrakten und stellten fest, daß die frisch gewonnenen Extrakte sowohl durch die präzipitierende Wirkung der Antisera, als auch durch Komplementbindung differenziert werden konnten. Während aber die Fähigkeit, präzipitiert zu werden, beim Lagern der Extrakte schwindet, bleibt die durch das Zusammenwirken mit dem Antiserum resultierende komplementbindende Funktion auch bei abgelagerten Extrakten quantitativ erhalten. Diese Versuche zeigen also in eindeutiger Weise, daß die Präzipitabilität und die Fähigkeit der Antigene, mit den Antiseris komplementbindende Komplexe einzugehen, voneinander vollständig unabhängige Funktionen darstellen. In ganz analoger Weise konnte Liefmann bei Verwendung von Eiereiweiß als Antigen durch thermische Eingriffe die Eiweißlösung so verändern, daß sie nicht mehr präzipitabel war, aber sich zur Komplementbindungsreaktion noch als geeignet erwies. Ebenso wie man nun durch die erwähnten Faktoren eine qualitative Scheidung der beiden analysierbaren Antigenfunktionen erhält, so sind quantitative Unterschiede seit den ersten Angaben von Neisser und Sachs von zahlreichen Autoren beschrieben worden. Es seien nur die Arbeiten von Liefmann, Muir und Martin, Rose und vielen andern genannt, und als extremstes Beispiel die von Friedberger mitgeteilten Beobachtungen erwähnt, nach denen eine Komplementbindung noch durch die Interferenz so äußerst minimaler Antigenmengen ausgelöst wird, daß an eine Präzipitatbildung nach allgemeiner Erfahrung nicht im entferntesten mehr gedacht werden kann. Nur Uhlenhuth gibt an, niemals beobachtet zu haben, daß die Komplementbindung viel weiter geht, als die makroskopisch sichtbaren Trübungen. Da indessen nicht nur die quantitative, sondern auch die qualitative Differenzierung der beiden Funktionen als hinreichend erwiesen erachtet werden muß, so muß man wohl annehmen, daß, wie es ja leicht möglich ist, der Parallelismus zwischen präzipitierender und komplementbindender Funktion durch die Eigenart der Antisera oder durch besondere Versuchsverhältnisse bedingt war.

Jedenfalls hat sich ergeben, daß eine sichtbare Präzipitation nicht für das Zustandekommen der Komplementbindung erforderlich ist. Wenn durch die bereits erwähnten Versuche festgestellt worden ist, daß Präzipitabilität und Komplementbindungsvermögen bei den Antigenen differenzierbare Eigenschaften darstellen, so sind ganz analoge Verhältnisse auch für die Antisera durch Friedberger und Liefmann demonstriert worden. Diese Autoren konnten nämlich zeigen, daß die Antisera durch Erhitzen auf 67° ihre präzipitierende Wirkung verlieren, ohne ihre komplementbindende Funktion einzubüßen. Die erwähnten Befunde lassen

den Schluß zu, daß die Vorgänge der Präzipitation und Komplementbindung unabhängig voneinander verlaufen, dagegen lassen sie die Möglichkeit offen, daß die Reaktion, welche zwischen Antigen und Antikörper die Ursache der Komplementbindung darstellt, gleichzeitig die Vorbedingung, aber nicht die ausschließliche Ursache, für das Zustandekommen der Präzipitation ist. Bei den Immunitätsreaktionen, welche sich durch eine Fällung dokumentieren, hat man ja zwischen zwei Phasen zu unterscheiden, einer spezifischen Bindung und der Niederschlagsbildung. Nun kann man, wie bekannt, sowohl die präzipitablen und agglutinablen Antigene derart verändern, daß sie Präzipitine oder Agglutinine binden, ohne ausgeflockt zu werden, und gleichsinnige Alterationen können, wie bekannt, bei den Präzipitinen und Agglutininen bewirkt werden. Man könnte also im Sinne des oben erwähnten von Wassermann erörterten Zusammenhanges zwischen cytotoxischen Ambozeptoren und Agglutininen annehmen, daß die komplementbindenden Antikörper gleichzeitig eine labilere präzipitierende Gruppe besitzen, und ebenso die die Komplementbindung vermittelnden Antigene eine die Fällbarkeit bedingende labile Komponente. Die ganze Frage deckt sich also durchaus mit derjenigen nach dem Zusammenhang zwischen bakteriziden Ambozeptoren und Agglutininen.

Nun sprechen allerdings eine Reihe von Befunden für eine vollständige Unabhängigkeit der präzipitierenden und der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper. Es seien hier an erster Stelle Beobachtungen von Muir und Martin erwähnt. Die Befunde dieser Autoren beziehen sich zunächst darauf, daß man bei der Immunisierung mit fremdartigem Eiweis schon zu einer Zeit komplementbindende Antikörper auffinden kann, zu der Präziptine noch fehlen. Bemerkenswert ist ferner, daß Muir und Martin durch Immunisieren von Kaninchen mit Meerschweinchenserum Antisera erhielten, welche sich zur spezifischen Komplementbindung eigneten, aber keine Präzipitine besaßen. Zu erwähnen sind ferner die interessanten Versuche Moreschis, welche diesen Autor im Gegensatz zu seiner ursprünglichen Auffassung veranlaßten, der Komplementbindung jeden Zusammenhang mit der Präzipitation abzusprechen. Moreschi konnte nämlich zeigen, daß Antisera, welche von Vögeln gewonnen werden, trotz starken Präzipitationsvermögens sich zur Komplementbindung als untauglich erweisen. Ebenso beschreibt Sobernheim ein Tuberkuloseserum, das mit Tuberkulin starke Präzipitation ergab, ohne Komplementbindung zu bewirken. In gleichem Sinne sprechen auch eine Reihe von Beobachtungen, nach denen bei gleichem Antiserum und gleichem Antigen die Komplementbindung von der Art des hämolytischen Systems abhängig ist; auf derartige Befunde wird später zurückzukommen sein.

Kurz einzugehen wäre noch auf die komplementbindende Fähigkeit der Präzipitate. Es muß dabei zunächst bemerkt werden, daß es für die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Präzipitation und Komplementbindungsvermögen ganz gleichgültig ist, ob Präzipitate Komplement binden oder nicht. Wenn auch die Präzipitine von den die Komplementbindung vermittelnden Antikörpern different sind, so ist nur zu erwarten, daß sich in entstandenen Niederschlägen gleichzeitig auch die komplementbindenden Komplexe von Antigen und Antikörper befinden. Ebenso werden ja auch durch ein Immunserum agglutinierte Bakterienzellen oder Erythrocyten durch Komplemente gelöst, ohne daß man deshalb geneigt ist, den Vorgang der Komplementbindung und Wir-

kung mit der Agglutination in Zusammenhang zu bringen. Ein von Klein im Sinne einer Komplementbindung durch Agglutination von roten Blutkörperchen gedeuteter Fall konnte durch Browning im Sinne der Interferenz eines die Komplementbindung vermittelnden Ambozeptors eine befriedigende Aufklärung finden. Nach diesen Ausführungen dürften diejenigen Feststellungen, welche die komplementbindende Wirkung von Präzipitaten betreffen (Gay, Moreschi, Pfeiffer und Moreschi, Liefmann, Muir und Martin, Zebrowski) für die Frage nach der Natur der komplementbindenden Antikörper ohne wesentliche Bedeutung sein. Ausschlaggebend erscheint auch, daß zwar ein Parallelismus zwischen Präzipitatmenge und Komplementbindungsvermögen zuweilen wahrzunehmen ist (Pfeiffer und Moreschi, Muir und Martin), eine derartige Proportionalität aber durchaus nicht immer besteht, wie sich dies aus den schon erwähnten Untersuchungen von Moreschi, sowie denjenigen von Neisser und Sachs, Klein, Muir und Martin, Bauer, ergibt. Nach Untersuchungen von Bauer kann man sogar mit einem und demselben Antiserum je nach der Beschaffenheit des Antigens Präzipitate ohne Komplementbindung und umgekehrt Komplementbindung ohne Präzipitation erhalten. Auch die neueren Versuche von Toyosumi, der die komplementbindende Wirkung der durch die Kombination von Bakterienextrakten und ihren Immunseris entstehenden Präzipitate beschreibt, dürften aus gleichen Gründen nicht dazu berechtigen, für die Komplementbindung die Bakterienpräzipitine verantwortlich zu machen, wozu bereits Weil und Axamit neigten. Auch eine formale Analogie, auf welche Fleischmann und Michaelis zuerst aufmerksam gemacht haben, und welche darin besteht, daß die Komplementbindung ebenso wie die Präzipitation durch einen Überschuß von Antigen aufgehoben wird, dürfte für diese Frage nicht schwer ins Gewicht fallen, zumal bei der Komplementbindung, wie dies zuerst Neisser und Sachs, sowie Moreschi gezeigt haben, im Gegensatz zu den Präzipitationsvorgängen auch ein Überschuß von Antiserum zum Zustandekommen des Phänomens vermieden werden muß. Jedenfalls kann man nach alledem unmöglich Präzipitation und Komplementbindung als wesensgleich betrachten, etwa in dem Sinne, daß die Komplementbindung nur ein indirekter Ausdruck stattgehabter Präzipitation wäre. Man wird daher gut tun, vorläufig die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper von den Präzipitinen zu differenzieren; in funktioneller Hinsicht muß diese Differenz als erwiesen betrachtet werden.

Beziehungen der die Komplementbindung vermittelnden Antiköper zu den Ambozeptoren.

Was nun die Beziehungen der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper zu den Ambozeptoren anlangt, so suchte man diese Frage in der Weise zu analysieren, daß man einerseits die Beziehungen der Antikörperbindung zur Komplementbindung untersuchte, andererseits die komplementbindende Funktion der Antisera mit ihrer lytischen Fähigkeit verglich. In letzterer Hinsicht ging man von der Ansicht aus, daß zu dem Begriff des Ambozeptors nicht nur die Vermittlung der Komplementbindung, sondern auch der Komplementwirkung gehört: wir werden später sehen, daß diese Beschränkung durchaus nicht durch die Definition des Ambozeptors bedingt wird.

Was nun den erstgenannten Weg des Vorgehens betrifft, so hat Liefmann die Komplementbindung bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Er ging dabei von der durch Ehrlich und Morgenroth entdeckten Tatsache aus, daß aus hämolytischem Serum bei 0° durch die korrespondierenden Blutkörperchen zwar der Ambozeptor, aber nicht das Komplement absorbiert wird. Liefmann mischte nun Eiweiß, Antiserum und Komplement bei 0°, zentrifugierte dann den Niederschlag ab und prüfte die durch Abgießen erhaltene Flüssigkeit auf ihren Gehalt an hämolytischem Komplement. Wenn auch bei diesem Versuch keine Hämolyse erfolgte, so berechtigt dieses Ergebnis doch keineswegs zu Schlußfolgerungen gegen die Ambozeptornatur der komplementbindenden Antikörper. Denn einmal kann sich in dem Abguß nach der Kälteeinwirkung freies Komplement neben dem gelösten Komplex von antikörperbeladenen Antigenen gefunden haben, so daß in der Wärme noch immer Gelegenheit zur Komplementbindung gegeben war, bevor sich der nachträglich zugesetzte hämolytische Ambozeptor mit den roten Blutkörperchen vereinigt hatte; dann aber können auf Grund des heutigen Standes der Forschung aus dem negativen Ausfall des Kältebindungsversuches überhaupt keine bindenden Schlüsse mehr gegen die Ambozeptornatur fraglicher Antikörper gezogen werden. Wir wissen nämlich durch die Untersuchungen von Neufeld und Händel, sowie von Sachs und Bolkowska, daß die von Ehrlich und Morgenroth beschriebene Kältetrennung von Ambozeptor und Komplement nur für gewisse quantitative Verhältnisse zutrifft. Insbesondere hat Händel in einer Studie gezeigt, daß bei genügenden Ambozeptor- und Komplementmengen auch bei 0° Verankerung des Komplements und selbst Hämolyse eintreten kann. Durch die Untersuchungen von Sachs und Bolkowska ist bekannt, daß das Gelingen der Trennung von Ambozeptor und Komplement durch Kältebindung wesentlich von der Ambozeptormenge abhängig ist. Während bei geringeren Ambozeptermengen die von Ehrlich und Morgenroth beschriebene isolierte Bindung des Ambozeptors in der Kälte eintritt, wird bei erhöhten Ambozeptordosen die eine Komplementkomponente, das Mittelstück, auch in der Kälte gebunden, während das Endstück frei bleibt. Auch in diesem Falle muß natürlich, wenn man nicht besondere Sorge trägt, das Endstück im Abguß nachzuweisen, das Versuchsresultat als Komplementbindung in der Kälte imponieren. Bei dieser Abhängigkeit der Bindungsvorgänge von den relativen Mengen der Komponenten wird man nun nicht erwarten dürfen, daß bei allen Kombinationen, in denen Ambozeptoren interferieren, ein Aufheben der Komplementbindung durch Temperaturerniedrigung überhaubt gelingt. Jedenfalls wird man aber dieses Ergebnis nur dann erwarten können, wenn minimale Ambozeptormengen zum Komplementbindungsversuch benutzt werden. Bei Eintreten der Präzipitatbildung ist nun von vornherein wahrscheinlich, daß die Antikörperdosen zu groß sind, um der skizzierten Forderung zu genügen. Bei Verwendung minimaler Antiserummengen wäre es aber immerhin denkbar, daß die Demonstration des Ausbleibens der Komplementbindung in der Kälte gelingt. Allerdings sind dabei die Versuchsbedingungen wenigstens bei Verwendung gelöster Antigene insofern erschwert, als eine Trennung der komplementbindenden Komplexe nach Ablauf der Kälteperiode von dem Reaktionsgemisch nicht möglich ist.

Mit der Abhängigkeit der Komplementbindung von der Temperatur beschäftigen sich ferner eine Reihe von Arbeiten Neufelds und seiner

Mitarbeiter (Neufeld und Hüne, Händel, Neufeld und Händel), die auch auf Grund anderer Ergebnisse die Auffassung vertreten, daß es sich bei den komplementbindenden Antistoffen um besondere Antikörper handelt, welche sie als »Bordetsche Antikörper« bezeichnen. Diese Ansicht, welche also in einer Differenzierung der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper von den zytolytischen Ambozeptoren besteht, gründet sich auf die zuerst von Moreschi, sowie Neufeld und Hüne beobachteten Befunde, daß bei antibakteriellen Seris ein Parallelismus zwischen Komplementbindungsvermögen und bakteriolytischer Kraft nicht immer wahrzunehmen ist. Neufeld und Händel untersuchten nun Cholera-antisera in ihrem Verhalten bei 0° und 37°. Indem sie die Abgüsse nicht nur auf hämolytische, sondern auch auf bakterizide Wirkungen gegenüber ambozeptorbeladenen Vibrionen untersuchten, konnten sie feststellen, »daß die mit spezifischem Serum versetzten Cholerabazillen bei 0° eine starke und teilweise vollständige Bindung des hämolytischen, aber nicht des bakteriziden Komplements bewirkt haben«. Im Gegensatz zu diesem Verhalten bei 0° fanden nun Neufeld und Händel bei 37° eine Bindung sowohl des bakteriziden, als auch des hämolytischen Komplements durch das Zusammenwirken von Choleravibrionen und Choleraserum vor. Neufeld und Händel deuteten diese Versuche folgendermaßen: Das Choleraserum enthält nach ihnen zwei differente Antikörper, einen bakteriolytischen Choleraambozeptor und einen Bordetschen Choleraantikörper. Der erstere bindet in der Kälte kein Komplement, bei 37° nur das zugehörige bakterizide. Der Bordetsche Choleraantikörper bindet dagegen in der Kälte nur das hämolytische, aber nicht das bakterizide Komplement, bei 37° aber beide Komplemente.

Nun erscheint allerdings diese von Neufeld und Händel gezogene Schlußfolgerung auf die Dualität der Antikörper nicht zwingend. Besonderer Besprechung bedarf ja dabei nur der Kälteversuch. Denn daß bei 37° bei der Bindung sowohl das hämolytische, als auch das bakterizide Komplement gebunden wird, entspricht ja durchaus der allgemeinen Feststellung von Bordet und Gengou. Aus dem differenten Verhalten bei 0° wird man nun mit Neufeld und Händel sicherlich auf eine Verschiedenheit der hämolytischen und bakteriziden Komplementfunktionen des Serums schließen müssen, und es würde sich von diesem Standpunkte der Pluralität der Komplemente aus eigentlich nur ergeben, daß sich die Bindung bakterizider und hämolytischer Komplemente bei 0° verschieden verhält. Das könnte nun in einer verschiedenartigen Konstitution der Komplemente begründet sein. Für die hämolytischen Komplemente kennen wir ja seit Ferrata die Komplexität ihres Baues. In bezug auf die bakteriziden Komplemente stehen Untersuchungen in dieser Hinsicht noch aus. Aber auch wenn die bakteriziden Komplemente, wie das von vornherein naheliegend erscheint, in ähnlicher Weise durch die Kombination zweier Komponenten ihre Wirkung entfalten, so kann doch durch die verschiedene relative Konzentration der beiden Teilstücke eine Verschiedenheit im Verhalten hämolytischer und bakterizider Komplemente bei der Kältebindung bedingt sein. Wenn man demnach annehmen würde, daß das bakterizide Komplement im Gegensatz zu dem hämolytischen einen Überschuß von Mittelstücken enthält, und die Trennung in der Kälte, wie dies Sachs und Bolkowska dargetan haben, zwischen Mittelstück und Endstück erfolgt, so würden die von Neufeld und Händel bei 0° erhobenen Befunde eine Erklärung finden können. Jedenfalls muß der komplexen Konstitution der Kom-

plemente bei der Deutung derartiger Befunde Beachtung geschenkt werden.

Mehr Beweiskraft im Sinne einer Differenzierung von Ambozeptoren und BORDETschen Antikörpern dürften weitere Versuche von NEUFELD und HÄNDEL besitzen, welche sie mit einem von HÄNDEL analysierten stark bakteriziden und nur wenig komplementbindenden Choleraserum anstellten. Bei Verwendung dieses Immunserums zeigte sich nun, daß bei 37° das bakterizide Komplement weit stärker als das hämolytische gebunden wurde. Die Beweiskraft dieses Versuches dürfte allerdings darunter leiden, daß die einzelnen Komponenten die bakteriziden Komplementwirkungen bereits sichtlich hemmten, während das hämolytische Komplement dabei nicht die geringste Einbuße erlitt.

Man gewinnt bei der Betrachtung der hier in Frage kommenden von NEUFELD und HÄNDEL gegebenen Tabellen den Eindruck, daß die Versuche, welche das differente Verhalten der beiden verschiedenen Cholerasera bei der Bindung hämolytischer Komplemente demonstrieren sollen, nicht gut verglichen werden können. In dem einen Fall trat nämlich bei Verwendung des Kontrollserums gleichfalls Komplementbindung auf, in dem anderen nicht.

Schließlich wurde nun von NEUFELD und HÄNDEL auch ein Immunserum analysiert, welches durch Immunisieren mit einem Wasservibrio gewonnen war. Dasselbe wirkte auf den eigenen Stamm bakteriolytisch, enthielt aber keine bakteriolytischen Ambozeptoren für Choleravibrionen, bewirkte dagegen im Verein mit letzteren Komplementbindung. Es zeigte sich nun, daß durch diese Komplementbindung bei 37° nicht nur das hämolytische, sondern auch das bakterizide Komplement gebunden wurde. Gerade diese Befunde bestärken die Autoren in ihrem Bestreben, den komplementbindenden Antikörper von dem bakteriziden prinzipiell zu trennen. Auch bei dem letzten Versuch wird übrigens das Ergebnis durch den Umstand, daß auch hier in den Kontrollen eine mehr oder weniger starke antikomplementäre Wirkung wahrzunehmen war, in seiner Durchsichtigkeit getrübt.

Aber ganz abgesehen davon, scheinen uns doch die von NEUFELD und HÄNDEL erhobenen Befunde zu der von ihnen gezogenen Konsequenz, welche einen neuen Typus von Antikörpern für die Komplementbindungsphänomene verantwortlich macht, nicht zu berechtigen. Die Grundlage einer Diskussion in dieser Richtung muß allerdings die Definition des Ambozeptors bilden. Mit dem Charakter einer »substance sensibilisatrice« im Sinne BORDETS läßt sich nun, wie NEUFELD und HÄNDEL mit Recht bemerken, die Tatsache, daß Komplementbindung durch Antikörper vermittelt werden kann, ohne daß Bakteriolyse eintritt, schwerlich in Einklang bringen. Dagegen dürften diese Befunde mit der Auffassung des Ambozeptors im Sinne von EHRLICH und MORGENROTH ohne weiteres im Einklang stehen. Definiert man nämlich den Ambozeptor einfach als Bindeglied, das sich einerseits mit dem Antigenrezeptor verbindet, andererseits an und für sich oder im Gefolge dieser Bindung die Komplemente an sich reißt, so ist die Frage, ob dabei eine dynamische Einwirkung auf das Antigen statt hat oder nicht, gleichgültig. Es entspricht also durchaus den Auffassungen EHRLICHS, wenn man den Begriff des Ambozeptors dahin definiert, daß man darunter Antikörper versteht, welche die Komplementbindung an die entsprechenden Antigene vermitteln. Dabei kann, wenn geeignete Komplemente an passender Stelle angreifen, eine lytische Wirkung resultieren.

Die Ambozeptorwirkung ist also die Voraussetzung der spezifischen Zytolyse, muß letztere aber nicht immer im Gefolge haben. Bereits Ehrlich und Marshall haben ja zwischen »dominanten« und »nichtdominanten« Komplementen unterschieden und darunter die Befähigung oder Untauglichkeit zur lytischen Wirkung verstanden, die natürlich andererseits von der Bindung an geeigneter Stelle des Ambozeptors abhängen muß. Nach dieser Auffassung kann also derselbe Ambozeptor bei Verwendung eines bestimmten Komplements hämolytisch wirken, während er bei Benutzung einer anderen Komplementquelle in gleicher Weise die Komplementbindung vermittelt, ohne daß es aber zur Hämolyse kommt. Derartige Kombinationen sind in der Tat von Browning, sowie Sachs und Bauer beschrieben worden. Man müßte nach dieser Auffassung die Ambozeptoren in »zytotoxische« und »atoxische« einteilen. Die Annahme derartiger atoxischer oder inaktiver Ambozeptoren ist übrigens bereits vor längerer Zeit einmal von Levaditi gemacht worden*), um den Mechanismus der von Neisser und Wechsberg beschriebenen Komplementablenkung durch einen Überschuß von Ambozeptor zu erklären. Nimmt man nämlich an, daß in einem bakteriziden Immunserum zwei Ambozeptoren vorhanden sind, von denen der eine bakterizid wirkt, der andere aber bei mangelnder bakterizider Funktion ein erhöhtes Komplementbindungsvermögen aufweist, so ergibt sich, daß die Wirkung des zweiten Ambozeptors trotz Angreifens an die Bakterienzelle sich in einer antibakteriolytischen Fähigkeit dokumentieren muß. Es könnte also der Fall eintreten, daß Immunsera, welche eine starke Komplementbindung vermitteln, gerade dadurch schwach bakteriolytisch wirken. Dieses Ergebnis würde allerdings der Auffassung von Neufeld und Händel insofern entsprechen, als die atoxisch benannten Ambozeptoren mit den Bordetschen Antikörpern im Sinne von Neueeld und Händel identisch sein würden. Aber prinzipiell würden nach unseren Ausführungen die atoxischen Ambozeptoren den zytotoxischen wesensgleich sein, und man muß die Möglichkeit im Auge behalten, daß dieselben Ambozeptoren bei der einen Komplettierung zytotoxisch wirken, bei der anderen nicht.

Bei der Verallgemeinerung der von Neufdld und Händel gegebenen differenzierenden Momente stößt man aber auch ohnehin auf einige Schwierigkeiten. Der Bordetsche Choleraantikörper bindet nach Neufeld und Händel in der Kälte nur das hämolytische Komplement, bei 37° dagegen auch das bakterizide. Wie müßte sich nun nach dieser Definition ein Bordetscher Antikörper verhalten, der auf eine andere Zellart wirkt? Man müßte wohl, wenn die Definition eine allgemeinere Bedeutung haben sollte, erwarten, daß der Bordetsche Antikörper entweder immer nur hämolytische und nicht bakterizide Komplemente bindet, oder aber, daß durch Vermittlung des Bordetschen Antikörpers gerade die Bindung solcher Komplemente erfolgt, welche im gegebenen Fall nicht zur Wirkung gelangen. Wenn man also mit Erythrozyten arbeitet, müßte man erwarten, daß durch die Vermittlung eines Immunserums bei 0° nur das hämolytische oder nur das bakteriolytische Komplement gebunden wird; denn die lytischen Ambozeptoren würden nach Neufeld und Händel bei 0° überhaupt nicht zur komplementbindenden Wirkung gelangen, während sie bei 37° nur das zugehörige Kom-

*) In gleichem Sinne sprach auch Rehns von einem »immuncytolysine atoxique«.

plement binden. Nun liegen aber auch in dieser Richtung einige Versuche von HÄNDEL vor. Dabei ergab sich zunächst, daß bei 0° durch das Zusammenwirken von Blutkörperchen und entsprechendem Immunserum außer den hämolytischen auch bakteriolytische Komplemente gebunden werden. Man müßte also demnach die BORDETschen Erythrozytenantikörper wiederum von den BORDETschen Choleraantikörpern unterscheiden, und es ergibt sich bereits daraus, daß die Differenzierung der Antikörper unter Berücksichtigung der Abhängigkeit der Komplementbindung von der Temperatur wohl kaum durchzuführen sein dürfte. Der weiteren Analyse der Komplementbindung von Antierythrozytenseris durch HÄNDEL verdanken wir die Feststellung, daß bei der durch ambozeptorbeladene Blutzellen bedingten Bindung bakterizider Komplemente nicht etwa eine Interferenz von Präzipitaten anzunehmen ist, sondern auch die bakteriziden Komplemente direkt an die Blutzellen verankert werden. Diese ablenkende Wirkung der Antierythrozytensera fand HÄNDEL ihrer hämolytischen Kraft parallel. Trotzdem glaubt er, daß auch hierbei besondere komplementbindende Antikörper in Betracht kommen.

Es seien an dieser Stelle auch die von MUIR und MARTIN mitgeteilten Befunde erwähnt, welche dartun, daß die Antigene des Blutserums, die bei der Komplementbindung in Reaktion treten, zum Teil von den die hämolytischen Ambozeptoren bindenden Rezeptoren der Erythrozyten verschieden sind. Es ergab sich dies einerseits aus der Disproportionalität zwischen hämolytischer Wirkung und komplementbindender Funktion (mit Blutserum als Antigen) bei Verwendung von Erythrozyten- und Serumantiserum, andererseits aus dem Umstand, daß die hämolytischen Ambozeptoren aus einem durch Seruminjektion gewonnenen Antiserum durch Blutzellen entfernt werden konnten, ohne daß das Antiserum an seiner komplementbindenden Kraft verlor.

Nach den gegebenen Ausführungen dürfte es plausibel erscheinen, daß eine Komplementbindung ohne lytische Wirkung durchaus nicht mit einer Ambozeptornatur der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper in Widerspruch steht. Durch die von EHRLICH und MORGENROTH von Anfang an vertretene und experimentell erwiesene Auffassung von der Pluralität der Ambozeptoren muß eine Divergenz von Komplementbindungsvermögen und lytischen Funktionen der Antisera in gewissen Fällen nur zu erwarten sein, und bei einer weiteren Berücksichtigung der Pluralität der Komplemente ergibt sich eine allerdings recht komplizierte Betrachtungsweise der bei den Komplementbindungserscheinungen möglichen Vorgänge, die es aber erlaubt, die bei den lytischen Vorgängen und der Komplementbindung interferierenden Antikörper einheitlich als Ambozeptoren zu definieren.

Daß nun Antisera komplementbindend wirken, ohne zur Zytolyse geeignet zu sein, ist vom theoretischen Standpunkt aus sehr wohl denkbar; man braucht zur Erklärung eben nur anzunehmen, daß das benutzte Komplement zur Zytolyse nicht geeignet ist, oder daß der Ambozeptor an einen Zellrezeptor angreift, welcher an einer zur Zytolyse nicht geeigneten Stelle gelegen ist. Aber auch der umgekehrte Fall, daß Antisera bakteriolytisch wirken, ohne zur Komplementbindung zu führen, ist verständlich. Hierfür sind die Erklärungsmöglichkeiten allerdings etwas komplizierter, da mit der bakteriolytischen Wirkung ja jedenfalls eine Komplementbindung vergesellschaftet ist. Man muß aber dabei berücksichtigen, daß zum Nachweis der Komplementbindung in der Regel

andere Komplementfunktionen herangezogen werden, als in dem betreffenden Falle zur Wirkung gelangen. Nun ist das Zustandekommen der Komplementbindung einerseits davon abhängig, daß die untersuchten Antikörper überhaupt geeignete komplementophile Gruppen zur Bindung der später durch das hämolytische System nachzuweisenden Komplemente besitzen. Andererseits handelt es sich auch in der Regel um relative Werte, die, wie das Wassermann und Citron sehr treffend ausdrücken, aus dem Verhältnis der Bindungsaffinität zwischen dem Komplex von Antigen-Ambozeptor und dem Komplex Hämolysin-Blut zum Komplement resultieren.

Was nun das Komplementbindungsvermögen der antikörperbeladenen Eiweißantigene anlangt, so haben bereits Muir und Martin darauf hingewiesen, daß durch denselben Komplex von Antigen und Antiserum nicht alle beliebigen Komplemente gebunden werden. Analoge Befunde sind in der Folge auch von anderen Autoren erhoben worden. Nach den Erfahrungen von Rose und Sachs sind es besonders Hämolysine normaler Sera, welche sich als Reagenzien für die stattgehabte Komplementbindung schlecht zu eignen scheinen. Man kann nun in solchen Fällen, in denen die bei der Komplementbindung benutzten Antisera von einer anderen Tierspezies stammen, als die hämolytischen, den Umstand verantwortlich machen, daß von den beiden artverschiedenen Ambozeptoren differente Komplemente gebunden werden. Daß Ambozeptoren, die von verschiedenen Tierarten gewonnen sind, sich in bezug auf die Komplettierung verschieden verhalten, ist ja bereits durch die Untersuchungen von Ehrlich und Morgenroth bekannt, und gerade die neueren Untersuchungen über die Spezifität der auf die Ambozeptoren als Antiambozeptoren oder als Hämolyse beschleunigende Stoffe wirkenden Antikörper lassen es ja wahrscheinlich erscheinen, daß die von verschiedenen Tierarten gewonnenen Ambozeptoren gerade in bezug auf ihren komplementophilen Apparat differenziert sind. In diesem Sinne hat bereits Moreschi den Umstand zu deuten gesucht, daß Sera, welche einen hohen bakteriolytischen Titer besitzen, sich zur Bindung von Komplementen, welche die von einer anderen Tierart gewonnenen hämolytischen Ambozeptoren aktivieren, nicht geeignet erweisen müssen. An dieser Stelle müssen auch Beobachtungen von Moreschi angeführt werden, welche dartun, eine wie große Bedeutung der Tierart, von welcher das hämolytische Antiserum stammt, zukommt. Benutzte Moreschi nämlich Vogelserum zur Komplettierung, so konnte mit dem gleichen Komplex (es handelte sich um ein vom Kaninchen gewonnenes Antiserum) Komplementbindung erzielt werden, wenn der hämolytische Ambozeptor vom Kaninchen, aber nicht, wenn er von Vögeln stammte.

Wenn man also auf dem Standpunkt der Vielheit der Ambozeptoren und der Pluralität der Komplemente steht — und dieser scheint uns gerade für das Verständnis der Komplementbindungsphänomene die erforderliche Basis zu bilden —, so dürfte die Tatsache des Ausbleibens von Komplementbindung trotz Vorhandenseins von Ambozeptoren nicht überraschen*). Einige Betrachtungen möchten wir noch dem Umstand zukommen lassen, daß gerade einige normale Hämolysine, wie wir aus den Untersuchungen von Muir und Martin, Sachs und Rose wissen.

*) Vgl. hierzu auch die älteren und neueren Untersuchungen von Muir und Browning.

sich zum Nachweis der Komplementbindung schlecht eignen. Es sind diese Fälle von besonderem Interesse dadurch, daß hier eine Deutung im Sinne des Fehlens komplementbindender Antikörper gänzlich ausgeschlossen ist. Denn daß wirklich komplementbindende Antikörper vorhanden sind, ergibt sich daraus, daß sich in diesen Fällen dieselben Komplexe komplementbindend erweisen, wenn man nur ein anderes hämolytisches System zum Nachweis benutzt. Wie bereits SACHS hingewiesen hat, handelt es sich bei den zur Demonstration der Komplementbindung untauglichen normalen Hämolysinen oft um solche Sera, bei denen die Trennung von hämolytischem Ambozeptor und Komplement durch das Kältetrennungsverfahren schlecht oder gar nicht gelingt. Man gewinnt daher den Eindruck, daß entsprechend der bereits von EHRLICH und MORGENROTH vertretenen Auffassung in manchen normalen Seris bereits festere Beziehungen zwischen Ambozeptoren und Komplementen bestehen, so daß eine Abspaltung der Komplemente durch die komplementbindenden Komplexe nicht gelingt. Es ist immerhin merkwürdig, daß gerade diejenigen Hämolysine, die durch die Kältetrennungsmethode leicht in ihre beiden Komponenten zu scheiden sind, — das im Kaninchenserum enthaltene Hämolysin für Hammelblut (NEISSER und SACHS) und das im Schweineserum enthaltene Hämolysin für Hammelblut (SACHS) — sich auch für die Komplementbindungsreaktion gut eignen. Indes wird man außer diesem Umstande immer auch an die anderen Möglichkeiten denken müssen, welche eine Komplementbindung vereiteln können. Es ist dies, wie schon gesagt, einmal der Umstand, daß die komplementbindenden Antikörper nicht geeignete komplementophile Gruppen besitzen, um die nachträglich im hämolytischen Versuch zur Wirkung gelangenden hämolytischen Komplemente zu binden; dann aber wird auch bei einer höheren Avidität der ambozeptorbeladenen Blutkörperchen, selbst bei stattgehabter Komplementbindung, durch ein Losreißen des vielleicht nur locker gebundenen Komplements das Phänomen dem Nachweis entgehen können oder sich nur in einem verzögerten Eintritt der Hämolyse dokumentieren. Ferner wird man auch dem von BORDET und GAY betonten Umstand Beachtung zu schenken haben, daß eine antagonistische Funktion im Sinne einer Behinderung der Komplementbindung durch eine Reihe von Einflüssen indifferenter Art verursacht werden kann und daß bei derartigen antagonistischen Wirkungen die Konzentration von Bedeutung ist. Da man nun bei der üblichen Versuchsanordnung meist im ersten Teil, der ja die eigentliche Komplementbindung betrifft, mit relativ konzentrierten Lösungen arbeitet, die später beim Nachweis der hämolytischen Komplemente nicht unerheblich verdünnt werden, so ergibt sich bereits daraus, daß die Bedingungen zum Nachweis des freigebliebenen Komplements in der Regel günstigere sind, als die in der Komplementbindungsphase bestehenden.

Wiewohl die Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse bei Komplementbindungsversuchen ja selbstverständlich ist, erscheint ein Hinweis doch bereits in der Hinsicht am Platze, daß die Mengen von hämolytischem Ambozeptor und von Komplement genau austitriert sein müssen. Man hat sich wohl im Hinblick auf die großartigen Erfolge der WASSERMANNschen Serodiagnostik der Syphilis, bei der nach allgemeiner Erfahrung ein Überschuß von Ambozeptor und Komplement in ziemlich weiten Grenzen irrelevant ist, dazu verleiten lassen, auch bei den zwischen Antigenen und Antikörpern stattfindenden

Komplementbindungsreaktionen die beiden Komponenten des Hämolysins nicht immer hinreichend genau einzustellen. Das ist aber bei den echten Komplementbindungsreaktionen doch wohl ein für das Gelingen notwendiges Erfordernis. Besonders wird vielfach mit einer willkürlichen Komplementmenge von 0,1 ccm Meerschweinchenserum gearbeitet, und dann ein zwei- bis dreifaches Multiplum der zur Hämolyse erforderlichen Ambozeptormenge zur Reaktion benutzt. Bei derartigem Vorgehen kann es leicht eintreten, daß man mit einem größeren Komplementüberschuß arbeitet, als es den Anschein hat. Denn wie wir durch die Untersuchungen von von Dungern, Gruber, Morgenroth und Sachs wissen, sinkt mit einem Steigen der Ambozeptormenge der zur Hämolyse erforderliche Komplementbedarf ganz erheblich, und zwar in Grenzen, die von Fall zu Fall variieren können. Es ist auch für den Nachweis antikomplementärer Wirkungen, wie dies zuerst Morgenroth und Sachs gezeigt haben, durchaus nicht gleichgültig, ob man mit einer größeren Ambozeptormenge und der minimalen, eben zur kompletten Hämolyse hinreichenden Komplementdosis arbeitet, oder umgekehrt die Kombination einer größeren Komplementdosis mit der eben zur Hämolyse ausreichenden Ambozeptormenge wählt. Von besonderem Interesse ist aber dabei, daß die antikomplentäre Wirkung mehr abhängig ist von der Ambozeptormenge als von der Komplementmenge, so daß das paradoxe Phänomen resultiert, daß bei äußerst geringen Komplementmengen, die einen großen Ambozeptorbedarf zur Hämolyse benötigen, die antikomplementäre Wirkung erheblich weniger stark in Erscheinung tritt, als bei Verwendung großer Komplementdosen, für welche bereits geringe Ambozeptormengen hinreichend sind. Wenn auch die damaligen Feststellungen von Morgenroth und Sachs dadurch, daß sie von der Annahme der Existenz echter Antikomplemente in Antiseris ausgingen, nicht ohne weiteres auf den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse übertragen werden dürften, so hat die eingehende Analyse von Moreschi doch ergeben, daß die tatsächlichen Angaben auch bei Berücksichtigung der komplexen Konstitution der die antikomplementäre Wirkung bedingenden Stoffe zu Recht bestehen. Moreschi hat nämlich gezeigt, daß dieselben Komplexe von Eiweißantigenen und Antiserum bei viel Komplement und wenig Ambozeptor antikomplementär wirken, im umgekehrten Falle dabei die Hämolyse nicht zu beeinflussen brauchen. Indes gelingt es dabei, wie Moreschi gezeigt hat, durch eine Erhöhung der Antigenmenge auch dann Komplementbindung zu erzielen, wenn man als hämolytisches System die Kombination von viel Ambozeptor und wenig Komplement benutzt. Man muß auch zur Erklärung dieser Verhältnisse einerseits die Vielheit der Komplemente und Ambozeptoren in Betracht ziehen, andererseits mit Massenwirkungen rechnen, die darin begründet sind, daß mit der Ambozeptormenge auch die Stärke des Komplementbindungsvermögens zunimmt. In letzterer Hinsicht dürfte eben überhaupt die Auffassung am Platze sein, daß die Komplementbindung ein relativer Vorgang ist und auch gebundenes Komplement durch stärkere Aviditäten wieder losgerissen werden kann. In diesem Sinne sprechen auch Versuche von von Dungern und Coca, nach denen auch bei Verwendung kleinster Komplementmengen die zeitlich deutlich wahrnehmbare Komplementbindung nach längerem Verlauf doch von Hämolyse, also von Freiwerden des Komplements gefolgt sein kann.

Was nun die weiteren quantitativen Beziehungen bei der Komplementbindung anlangt, so liegen Erfahrungen in dieser Hin-

sicht bei Verwendung von tierischen Eiweißantigenen und ihren Antiseris vor. FLEISCHMANN und MICHAELIS, sowie MORESCHI haben zuerst festgestellt, daß ein Überschuß von Antigen die Komplementbindung aufheben kann. Diese Hemmung der Komplementbindung steht in Analogie mit den gleichartigen Beobachtungen bei der Präzipitinreaktion. LIEFMANN versuchte die durch eine geringe Antigenmenge erzielte Komplementbindung durch einen nachträglichen Zusatz von Antigenüberschuß aufzuheben, was ihm nicht gelang, während beim sofortigen Mischen der gesamten Antigenmenge die antikomplementäre Wirkung ausblieb (vgl. auch ZEBROWSKI). Ebenso wie ein Antigenüberschuß kann aber auch ein Überschuß von Antiserum, wie dies zuerst NEISSER und SACHS, sowie MORESCHI gezeigt haben, die Komplementbindung verhindern. Dabei können allerdings einige Momente interferieren, welche die Wirkung eines Antikörperüberschusses nur vortäuschen. Es kann sich nämlich um hämolytische Ambozeptoren des Antiserums handeln, welche bei Verwendung größerer Mengen desselben die Hämolyse verstärken. Ferner wird man auch daran denken können, daß bei größeren Antiserummengen eine antagonistische Hemmungswirkung im Sinne von BORDET und GAY resultiert. Abgesehen von diesen möglichen Quellen der Täuschung muß man nun an eine von LIEFMANN herangezogene Erklärungsweise denken, nach welcher es sich um eine Art Komplementablenkung durch überschüssigen Ambozeptor im Sinne des NEISSER-WECHSBERGschen Phänomens handeln könnte. Wie dem auch sei, jedenfalls zeigen besonders die Versuche MORESCHIS, daß das Komplementbindungsvermögen in hohem Maße von dem relativen Verhältnis von Antigen und Antiserum abhängig ist. MORESCHI, damals noch auf dem Standpunkte eines Zusammenhanges zwischen Präzipitation und Komplementbindung stehend, faßt seine Versuche folgendermaßen zusammen: »Präzipitin und Präzipitinogen vereinigen sich in variablen Proportionen und bilden dabei einen Komplex, dessen Wirkung mehr oder weniger antikomplementär ist.« Diese gegenseitige Abhängigkeit spielt naturgemäß technisch eine sehr große Rolle, zumal dann, wenn es sich um die Auffindung komplementbindender Antikörper bei neu zu wählenden Kombinationen handelt. Wie ungeheuer eng oft die Reaktionsbreite ist, zeigt ein von MORGENROTH und STERTZ mitgeteilter Versuch, in dem es sich um den Nachweis von Rinderserum mittels Komplementbindung handelte und in dem eine vollständige Komplementbindung überhaupt nur durch die Mengen von 0,001—0,00025 ccm Rinderserum beobachtet werden konnte, während sowohl bei Erhöhung als auch bei Verminderung der Serummengen bereits starke Hämolyse eintrat. MORGENROTH und STERTZ weisen mit Recht auf die Notwendigkeit eines mannigfachen Variierens bei der Demonstration von Komplementbindungserscheinungen hin. Durch die Untersuchungen von PFEIFFER und MORESCHI ist übrigens festgestellt, daß diese Abhängigkeit des antikomplementären Effektes von dem relativen Verhältnis von Antigen und Antiserum auch bei bakteriolytischen Versuchen im Tierkörper markant in Erscheinung tritt.

Im Anschluß daran wäre noch darauf hinzuweisen, daß die Reihenfolge der Zusätze naturgemäß eine Rolle spielt. Wie bereits MORESCHI, MICHAELIS und FLEISCHMANN, BROWNING und SACHS, LIEFMANN, ROSE gezeigt haben, tritt Hämolyse ein, wenn man erst die übrigen Komponenten mischt und dann Komplement hinzufügt. Man muß, um maximale Komplementbindung zu erzielen, erst Antigen, Antiserum und Kom-

plement eine Zeitlang einwirken lassen, bevor man das hämolytische System (Ambozeptor plus Blut) hinzusetzt. Gewöhnlich wird ein Intervall von 1—1½ Stunden bei 37° gewählt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Zeit, welche der Komplementbindung zur Verfügung steht, noch etwas länger ist; denn freies Komplement kann ja erst dann zur hämolytischen Wirkung gelangen, wenn sich der Ambozeptor mit den Blutzellen vereinigt hat. Durch Verwendung ambozeptorbeladener Blutkörperchen wird daher die Reaktionszeit für die Komplementbindung nicht unerheblich abgekürzt. Man wird auch daran denken müssen, daß in gewissen Fällen die zur Komplementbindung erforderliche Zeit eine längere sein kann, und daß schließlich für ein Ausbleiben der Komplementbindung auch eine mangelnde oder verlangsamte Bindung der Ambozeptoren unter Umständen verantwortlich gemacht werden muß. Besonders wären auch Eigenschaften des Milieus eine mögliche Quelle von Hemmung der Ambozeptorbindung. In dieser Hinsicht sind ja unsere Kenntnisse erst in den ersten Anfängen; aber neuere Erfahrungen scheinen doch auch auf eine Abhängigkeit der Ambozeptorbindung von Milieuveränderungen hinzuweisen.

Aus alledem ergibt sich, wie sehr kompliziert und variabel die zahlreichen Bedingungen sind, welche bei dem Studium der Komplementbindungserscheinungen störend interferieren können. Ob daher in allen Fällen, in denen komplementbindende Antikörper vorhanden sind, eine Demonstration der Komplementbindung überhaupt immer gelingt, erscheint zweifelhaft. Jedenfalls wird beim negativen Ausfall eine vielgestaltige Variation der Versuchsbedingungen gefordert werden müssen. Auch die Heranziehung verschiedener hämolytischer oder bakteriolytischer Systeme zum Komplementnachweis wird in manchen Fällen unerläßlich sein. Eine weitere Fehlerquelle kann dabei die Verwendung des gleichen Systems, welches auch zur Komplementbindung dient, bilden, indem nämlich, wie dies durch Untersuchungen von Morgenroth und Muir bekannt ist, die Ambozeptoren von dem einen zum anderen Rezeptor überspringen können. Wenn es gelingt, den Antigen-Antikörperkomplex durch Zentrifugieren aus dem Reaktionsgemisch vollständig zu entfernen, so ist diese Störung natürlich ausgeschlossen.

Auf die letztgenannte Störung muß besonders die Aufmerksamkeit gelenkt werden, angesichts der von Weil und Axamit, sowie von Toyosumi mitgeteilten Versuchsergebnisse. Es handelt sich hier um Komplementbindungsversuche, in denen ein und dasselbe Immunserum zur Komplementbindung und zum Nachweis der Komplemente mittels Bakteriolyse dient. Wenn trotz eingetretener Komplementbindung dabei noch bakterizide Ambozeptoren nachweisbar sind (eine geringgradige Abnahme des bakteriziden Titers scheint übrigens auch aus den Versuchen Toyosumis ersichtlich zu sein), so ist doch gerade bei derartigen Versuchen an die Möglichkeit zu denken, daß die mit Bakterienextrakt und Komplement bereits in Reaktion getretenen bakteriziden Ambozeptoren noch für neu hinzugefügte Bazillen disponibel sind, und die gezogene Schlußfolgerung, daß das Komplement durch einen ganz anderen Vorgang im Extrakt-Immunserumgemisch gebunden wäre, scheint uns doch nicht stichhaltig zu sein. Daß aber beim Digerieren eines Gemisches von Bakterienextrakt und Immunserum mit Bakterien alle Ambozeptoren durch die Bakterien entrissen werden, ist kaum zu erwarten. und es kann daher nicht überraschen, daß auch nach Abzentrifugieren

der Bakterien in der Mischung noch genügend Antigen-Antikörperkomplexe zurückbleiben, um eine starke Komplementbindung zu vermitteln. Wenn TOYOSUMI schließlich den Präzipitinen die durch Vermittlung der Bakterienextrakte resultierende komplementbindende Kraft zuschreibt und sich dabei wesentlich auf den Umstand stützt, daß gerade die stärksten Immunserumkonzentrationen weniger wirksam sind als die schwächeren, so dürfte auch diese Schlußfolgerung nicht gerechtfertigt erscheinen. Denn man kann, wie schon erwähnt, dasselbe Phänomen — Aufhebung der Komplementbindung durch einen Antiserumüberschuß — auch dann beobachten, wenn man die Präzipitate nicht, wie dies in den Versuchen TOYOSUMIS geschieht, durch Zentrifugieren entfernt. Daß trotzdem eine Steigerung der Antiserummengen nur eine Verstärkung der Präzipitation bedingt, ist ja eine allgemeine Erfahrungstatsache.

Das »Überspringen« der Ambozeptoren scheint vielleicht bei der Bakteriolyse noch eine größere Rolle zu spielen als bei den hämolytischen Antikörpern, für welche dieses Phänomen durch die Arbeiten von MORGENROTH und MUIR bekannt ist. Wenigstens sprechen die Versuche von PFEIFFER und FRIEDBERGER, sowie die neueren von BAIL und TSUDA dafür, daß gerade bakteriolytische Ambozeptoren nach der Bindung an Bakterien oder nach der Bakteriolyse wieder frei und wirksam werden können. BAIL und TSUDA beschreiben sogar einen Versuch, nach welchem es auch gelingt, durch gewaschene Präzipitate aus Choleraextrakten und Immunserum Meerschweinchen gegen die nachfolgende Infektion mit Choleravibrionen zu schützen. Man kann daraus doch wohl nur den Schluß ziehen, daß das gewaschene Präzipitat bakterizide Ambozeptoren gebunden hatte, und daß dementsprechend ganz im Sinne von WASSERMANN, sowie NEISSER und SHIGA im Bakterienextrakte freie Rezeptoren für die Bindung bakterizider Antikörper enthalten sind, eine Schlußfolgerung, die zu derjenigen von TOYOSUMI in Widerspruch steht. BAIL faßt seine Befunde allerdings als eine Bestätigung der Anschauung von der prinzipiellen Identität der Bakteriolyse und der Präzipitation auf. Wenn nun andererseits TOYOSUMI die Komplementbindung mit der Präzipitation in Zusammenhang bringt und einen Zusammenhang mit den bakteriziden Antikörpern bestreitet, so dürften die Konsequenzen dieser beiden Anschauungen wiederum zu einem nicht leicht lösbaren Widerspruch führen.

Von weiteren theoretischen Betrachtungen über die Komplementbindung wären noch die Arbeiten von CRENDIROPOULO und RODET zu nennen. Die Auffassungen der beiden Autoren ähneln sich insofern, als sie das Wesentliche in der antikomplementären Wirkung der Bakterienemulsionen erblicken. Diese antikomplementär wirkende Substanz soll den Bakterien durch die komplementbindenden Antikörper entzogen werden und soll im freien Zustand durch die spezifischen Substanzen des Antiserums eine Verstärkung ihrer antikomplementären Funktion erfahren. CRENDIROPOULO denkt dabei direkt an die Wirkung einer Kinase. Das tatsächliche Material scheint uns keineswegs derart, um den Autoren in ihrer Theorie zu folgen.

Bei Berücksichtigung aller Faktoren scheint uns dem gegenwärtigen Stande der Kenntnisse die Auffassung am besten zu entsprechen, daß die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper ihre Funktion im Sinne der von EHRLICH und MORGENROTH aufgestellten Ambozeptortheorie entfalten. In der Auffassung der komplementbindenden Antikörper als Ambozeptoren stehen wir auf dem gleichen Standpunkt, den BORDET und GENGOU von vornherein bei Verwendung zelliger Antigene,

Gengou, sowie Neisser und Sachs bei Verwendung von gelösten tierischen Antigenen und Wassermann und Bruck bei Verwendung von Bakterienextrakten als Antigene vertreten haben. Wenn man die erörterten zahlreichen störenden Faktoren, welche interferierien können, und die Prinzipien der durch Ehrlich und Morgenroth begründeten pluralistischen Betrachtungsweise der Ambozeptorwirkung zugrunde legt, so dürfte man wohl zu einer Erklärung auch solcher Befunde gelangen, die eine Divergenz zwischen lytischer und komplementbindender Funktion dokumentieren. Man kann auch vom Standpunkt der Ambozeptortheorie aus Neufeld und Händel darin beipflichten, daß komplementbindende Antikörper nicht bakteriolytisch wirken müssen. Bereits durch die Einführung des Begriffs der Dominanz bei der Komplementbindung durch Ehrlich und Marshall ist zum Ausdruck gebracht, daß die Komplementbindung nicht mit einer lytischen Funktion kombiniert sein muß. Ob man freilich komplementbindenden Ambozeptoren, deren bakteriolytische Wirkung nicht nachgewiesen ist, überhaupt die Fähigkeit bakteriolytischer Funktion absprechen muß, das ist eine weitere Frage, die hier dahingestellt bleibe.

Beachtung zu schenken ist übrigens besonders in methodischer Hinsicht noch dem Umstande, daß sehr geringe Antigenmengen, welche bei der Blutentnahme etwa noch im Serum von der letzten Injektion her zurückgeblieben sind, eine weitere Komplikation bedingen können. Nach den Beobachtungen Roses können noch am 10.—11. Tage nach der Injektion Eiweißantigene im Blute kreisen und dadurch bewirken, daß das Antiserum an und für sich antikomplementär wirkt. Daß die Komplementbindung durch derart in der Blutbahn befindliche Antigenreste auch in vivo vor sich gehen und dadurch das Vorhandensein von Auto-Antikomplementen vortäuschen kann, haben ja, wie schon erwähnt, Moreschi, sowie Fleischmann und Michaelis gezeigt.

Es sei darauf hingewiesen, daß sich dieses Verfahren der Ausschaltung der Komplemente in vivo vielleicht als Mittel, um die Resistenz gegenüber gewissen Infektionen herabzusetzen, eignen dürfte. Der Vorgang entspricht ja durchaus dem bekannten Versuch Wassermanns, in welchem zwecks einer Resistenzverminderung Tieren antikomplementär wirkendes Serum injiziert wurde, unterscheidet sich aber dadurch, daß bei dem Wassermannschen Verfahren die komplementbindenden Antikörper passiv einverleibt wurden, während bei der Injektion von Antigenen bei immunisierten Tieren die Produktion der eigentlichen Antikörper aktiv stattgefunden hat.

Erwähnt sei schließlich noch, daß Nicolle in seinen gemeinsam mit Pozerski und Abt ausgeführten Untersuchungen zu einem System der Antikörper gelangt, welches in der Differenzierung zweier Antikörpertypen, der Koaguline und Lysine, besteht. Zu den Koagulinen gehören nach Nicolle die Agglutinine und Präzipitine, zu den Lysinen die lytischen Ambozeptoren und die komplementbindenden Antikörper.

Nicolle schreibt auch den komplementbindenden Antikörpern, wenn eine Einwirkung in vitro auch nicht deutlich wahrzunehmen ist, eine lytische Funktion zu, die sich in dem Freiwerden von Endotoxinen dokumentiert. Die lytischen, komplementbindenden Antikörper macht Nicolle auch für die Erscheinungen der Überempfindlichkeit verantwortlich, und er berichtet in der Tat, daß ihm der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern im Serum von Tieren, die gegenüber Toxinen oder artfremdem Blutserum überempfindlich gemacht waren, gelungen sei. Ebenso beschreibt Armand-Delille die

Demonstration von Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Toxinen und ihren spezifischen Antiseris, besonders solchen, deren Träger Zeichen von Anaphylaxie dargeboten hatten.

Auch das Verhalten der bei der Komplementbindung zusammentretenden Komponenten gegenüber äußeren Einflüssen steht durchaus mit der Ambozeptornatur der komplementbindenden Stoffe in Einklang, wenn man auch besonders auf das Verhalten in bezug auf Thermolabilität und Thermostabilität nach den Erfahrungen mit lytischen Ambozeptoren kein allzu großes Gewicht legen dürfen wird. Was die die Komplementbindung bedingenden Antikörper anlangt, so werden dieselben nach Angaben von Moreschi durch einstündiges Erhitzen auf 75° zerstört. Rose fand bereits bei 70° eine deutliche Abschwächung, und nach Friedberger und Liefmann ist einstündiges Erhitzen auf 67° ohne Einfluß. Die komplementbindenden Antikörper sind also im gewöhnlichen Sinne des Wortes thermostabil. Daß Ausnahmen davon vorkommen, dürfte nicht überraschen, aber ebensowenig im Sinne einer Differenzierung der die Komplementbindung bedingenden Antikörper gedeutet werden. Denn wir wissen durch die Erfahrungen mit hämolytischen Ambozeptoren, daß die Thermoresistenz bei Erhitzen auf 55° nicht als ein durchgreifendes Kriterium für die Ambozeptornatur angesehen werden kann. Besonders die Ambozeptoren der normalen Sera sind sehr oft durch eine mehr oder minder große Thermolabilität ausgezeichnet. Daß auch die hämolytischen Ambozeptoren der Immunsera gelegentlich eine verringerte Thermostabilität aufweisen können, zeigen Beobachtungen von Michaelis und Fleischmann, welche über dieses Vorkommnis bei der Gewinnung hämolytischer Immunsera durch Injektion von Organzellen berichten. Man wird daher auch den interessanten Angaben von Krumbein und Schatiloff, nach denen die komplementbindende Funktion der Meningokokkensera durch Erhitzen auf 60° und durch Lagern nicht unerheblich abnimmt, keine wesentliche Bedeutung im Sinne einer Abtrennung dieser Antikörper von den echten Ambozeptoren zusprechen dürfen. Vielleicht geben die Befunde Anlaß, an die Möglichkeit zu denken, daß die Resistenz der verschiedenen komplementophilen Gruppen gegenüber äußeren Einflüssen eine verschiedenartige ist. Würden die zur Bindung dominanter Komplemente erforderlichen komplementophilen Gruppen eine größere Resistenz besitzen, als die zur Bindung nichtdominanter Komplemente benötigten, so würde sich sogar bei der Annahme eines einheitlichen Antikörpers von Polyzeptornatur eine ungleichmäßige Abnahme der bakteriolytischen und komplementbindenden Funktionen ergeben.

Es sei an dieser Stelle auch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß neben Komplementbindungsvorgängen, vermittelt durch spezifische Antigen-Antikörperreaktionen, auch unspezifische Prozesse stattfinden können, die zu einer Komplementbindung führen. Wir denken dabei an erster Stelle an das große Tatsachenmaterial, mit dem uns das Studium der Wassermannschen Syphilisreaktion bekannt gemacht hat. Während dabei dem Umstande, daß bei Verwendung inaktiven menschlichen Serums die Reaktion im allgemeinen auf die syphilitischen Erkrankungen beschränkt ist, die große differentialdiagnostische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion zu danken ist, scheint nach mehrfachen Erfahrungen den tierischen Seris bereits normalerweise eine größere Reaktionsbreite in bezug auf dieses Phänomen zuzukommen. Nach Weil und Braun sollen präzipitierende tierische Antisera besonders befähigt sein,

mit alkoholischen Organextrakten Komplementbindung zu geben. Berücksichtigt man ferner, daß bei Komplementbindungsversuchen die benutzten Antigene, auch wenn es sich um Bakterien oder ihre Extrakte handelt, wohl stets Lipoide enthalten können, so ergibt sich die Möglichkeit einer störenden Interferenz unspezifischer Komplementbindungen bei den Reaktionen zwischen spezifischen Antigenen und Antikörpern*). Nun wissen wir durch die Untersuchungen von Sachs und Altmann, daß die Komplementbindung im Sinne der Wassermannschen Syphilisreaktion bereits durch das übliche Inaktivieren der Sera nicht unerheblich an Stärke abnimmt, und bei Verwendung aktiven Serums kann es sogar nach den Erfahrungen der genannten Autoren vorkommen, daß auch nichtsyphilitische Menschensera mit alkoholischen Extrakten Komplementbindung ergeben. Man muß daher daran denken, daß eine Abnahme der Komplementbindung beim Erhitzen spezifischer Antisera durch eine Elimination unspezifischer Hemmungsphänomene bedingt sein könnte, und es fragt sich, ob aus diesem Grunde nicht inaktivierte bakterielle Antisera eine größere Spezifität der Wirkung dokumentieren könnten als aktive. Indes kann diese Frage, da wohl eingehendere Erfahrungen in der skizzierten Richtung bisher nicht vorliegen, nur zur Diskussion gestellt werden, ohne daß es angängig erscheint, einen bestimmten Standpunkt in der einen oder anderen Richtung zu vertreten.

Was das Verhalten der Antigene bei der Komplementbindung anlangt, so bemerkt Moreschi für die gelösten Antigene des Bluserums, daß Temperaturen von 75° nur schwächend, Temperaturen von 100° vollständig zerstörend wirken. Diese Koktolabilität der Antigene ist insofern wichtig, als sie nach dem Vorgang von Neisser und Sachs dazu Anlaß gibt, nichtspezifische Hemmungen durch die die Antigene enthaltenden Lösungen durch einen Kontrollversuch mit Verwendung der gekochten Lösung aufzudecken. Als besonders interessant müssen hier die Versuche von Pick und Pribram erwähnt werden. Nach diesen Autoren werden nämlich manche Blutsera (Rinderserum) durch Ätherextraktion in ihrer Empfindlichkeit bei der Komplementbindung um ein Vielfaches gesteigert, während durch den Zusatz des Ätherextraktes zu dem extrahierten Serum die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt werden**). Im Gegensatz zu dem Verhalten der nicht bakteriellen Antigene beschreibt Weil die Kochbeständigkeit des in Bakterienextrakten enthaltenen, bei der Komplementbindung wirksamen Prinzips.

Was die etwaige Alkohollöslichkeit der bei der Komplementbindung in Reaktion tretenden Antigene anlangt, so liegen Befunde von Levaditi und Mutermilch vor, nach denen die wirksamen Stoffe von Choleraextrakten in 85 proz. Alkohol löslich sind. Es scheint daher, daß es sich bei den bazillären Antigenen um Lipoid-Eiweißverbindungen handeln könnte; indes sind zur Klärung dieser Frage noch weitere Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse erforderlich.

Die Spezifität der komplementbindenden Antikörper erscheint von vornherein selbstverständlich, wenn man auf dem Boden

*) Daß man in der Tat auch durch das Zusammenwirken von Bakterienextrakten mit Syphilitikerserum Komplementbindung erhalten kann, haben die Untersuchungen von G. Meier (vgl. Porges und Meier), sowie von Schatiloff und Isabolinsky ergeben.

**) In bezug auf die Präzipitierbarkeit sind übrigens von Pick und Pribram gleichsinnige Befunde erhoben worden.

der von Ehrlich und Morgenroth formulierten Grundlagen steht, »daß von einer Spezifität der durch Immunisierung erhaltenen Ambozeptoren nur in dem Sinne gesprochen werden kann, daß hierunter jedesmal die spezifischen Beziehungen zwischen den einzelnen Typen von Ambozeptoren und von Rezeptoren verstanden werden«. Spezifisch sind also die Komplementbindungsreaktionen jedenfalls im chemischen Sinne, indem man annehmen muß, daß diejenigen Antigene, welche mit ein und demselben Antiserum reagieren, auch gemeinsame Rezeptortypen besitzen. Was dagegen die Spezifität in morphologischer Hinsicht oder im Sinne einer Differenzierung der Arten anlangt, so kann darüber nur die Empirie entscheiden. Von vornherein aber muß man nach den Erfahrungen mit anderen Immunitätsreaktionen damit rechnen, daß die Spezifität nicht eine absolute, sondern eine quantitative ist. Was nun die Untersuchungen über Spezifität anlangt, so stehen bei der Komplementbindung zwei Wege offen, indem man entweder gleichbleibende Mengen Antiserum mit absteigenden Mengen Antigens prüft oder umgekehrt ein und dieselbe Antigenmenge mit verschiedenen Dosen des Antiserums in Reaktion treten läßt. Je nach der im speziellen Fall interessierenden Fragestellung wird man die Versuchsanordnung variieren müssen.

Bei der Benutzung von Antiseris gegenüber tierischen Antigenen war die Versuchsanordnung insofern eine gegebene, als sich die meisten Arbeiten in dieser Richtung den im Interesse einer biologischen Eiweißdifferenzierung gegebenen Forderungen anpassen. Nachdem sich bereits aus Untersuchungen Moreschis ergeben hatte, daß es sich bei der Komplementbindung um eine spezifische Reaktion handelt, konnten Neisser und Sachs den hohen Grad der Spezifität erweisen, indem sie zeigten, daß Antisera, welche mit homologem Serum noch in einer Menge von 0,00001 ccm reagierten, auch mit 0,01 ccm von heterologem Serum eine Komplementbindung nicht mehr ergaben. Es empfiehlt sich vielleicht, allgemein diejenige Zahl, welche angibt, ein wievielfaches Multiplum einer heterologen Eiweißart zum Zustandekommen einer Komplementbindungsreaktion erforderlich ist, als »Spezifitätsbreite« zu bezeichnen, und das obige Beispiel würde demnach bedeuten, daß die Spezifitätsbreite größer als 1000 ist. Der hohe Grad von Spezifität der Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung ist wohl von den meisten Autoren, besonders auch durch die umfangreichen Untersuchungen von Wassermann und Schütze, vollinhaltlich bestätigt worden. Demgegenüber dürften die andersartigen Befunde von Schulz und Marx auf besondere Umstände ihrer Versuchsanordnung zurückgeführt werden müssen.

Die Ausführungen von Schulz und Marx gewähren leider keinen hinreichenden Einblick in die Details ihrer Versuchsanordnung. Man muß daran denken, daß die von den Autoren benutzten Blutextrakte bereits an und für sich ohne Zusatz von Antiserum eine antikomplementäre Wirkung ausgeübt haben.

Es dürfte im übrigen nicht überraschen, wenn man gelegentlich Antisera erhält, welche auch mit heterologen Eiweißarten, wenn auch erst in höherer Konzentration, Komplementbindung ergeben, zumal wenn man nicht Sorge trägt, daß entsprechend der von Neisser und Sachs gestellten Forderung ein Antiserumüberschuß vermieden wird. Wir kennen aus eigener Erfahrung auch präzipitierende Sera, welche mit heterologen Eiweißarten noch in sehr starken Verdünnungen Reaktionen ergeben, welche nicht leicht von der mit homologem Eiweiß erzielten

Präzipitation zu unterscheiden sind. Es wäre natürlich eine vollkommene Verkennung der Sachlage, wollte man daraus irgendwelche Schlußfolgerungen gegen die Brauchbarkeit der Präzipitinreaktion zum Zwecke der biologischen Eiweißdifferenzierung ziehen. Besonders auf Grund der umfassenden Untersuchungen UHLENHUTHS wissen wir, daß man eben wegen der quantitativen Natur der Immunitätsreaktionen im allgemeinen beim praktischen Arbeiten mittels Präzipitation die Beschaffenheit des Antiserums, das man benutzt, kennen muß. Es ist merkwürdig, daß von einigen Autoren dieser Forderung bei Komplementbindungsversuchen nicht gedacht wird, sondern vielmehr an jedes beliebige Antiserum die Anforderung gestellt zu werden scheint, für praktische Zwecke brauchbar zu sein.

Dabei erscheint es möglich, daß die Brauchbarkeit der Antisera für Komplementbindungsversuche eine größere ist, als diejenige bei der Präzipitation. Es wird sich nur darum handeln, die für die praktischen Zwecke geeigneten minimalen Antiserummengen festzustellen.

Immer wieder kann man in der Literatur dem bis heute noch ein Unikum darstellenden, von FRIEDBERGER erhobenen Befunde begegnen, demzufolge ein gegen menschliches Eiweiß gerichtetes Antiserum noch mit menschlichem Schweiß in einer Verdünnung von 1 : 1000 eine Komplementbindungsreaktion ergab. In einem späteren Kapitel wird noch darauf hinzuweisen sein, daß ein derartiges Antiserum für die forensische Praxis naturgemäß nicht geeignet ist. An dieser Stelle sei nur auf eine andere sich aus der FRIEDBERGERschen Tabelle ergebende Tatsache hingewiesen, die der Aufmerksamkeit entgangen zu sein scheint. Es ergibt sich nämlich in den FRIEDBERGERschen Versuchen trotz der exorbitanten Empfindlichkeit des von ihm benutzten Antiserums eine Spezifitätsbreite von über 1000000, gewiß ein Spezifitätsgrad, dessen Demonstration mittels Präzipitinreaktion nicht so leicht gelingen dürfte.

Es kann nun von vornherein gar nicht überraschen, daß die Komplementbindungsmethode spezifischer arbeitet als die Präzipitinreaktion; denn man kann und muß, wie sich dies aus den Arbeiten von NEISSER und SACHS, RICKMANN, BAUER ergeben hat, bei der Komplementbindung mit geringeren Antiserummengen arbeiten als bei der Präzipitation, und es ist schon dadurch denkbar, daß durch die einfache Verdünnung, die bei der Präzipitinreaktion nicht anwendbar ist, eine Ausschaltung nichtspezifischer Partialantikörper statthat. Man darf demgemäß nicht ohne weiteres aus derartigen Befunden auf eine größere Spezifität der die Komplementbindung bedingenden Antikörper schließen; indes sprechen Versuche von BAUER, auf welche hier verwiesen sei, auch im Sinne einer größeren Spezifität der letzteren.

Erwähnt seien hier auch die Versuche von BRUCK, denen zufolge durch Verwendung geeigneter schwach wirkender Antisera eine derartige Spezifität der Komplementbindung erzielt werden kann, daß sogar die Differenzierung des Eiweißes verschiedener Affenarten und Menschenrassen gelingt.

Was die Spezifität der Komplementbindung im morphologisch-anatomischen Sinne anlangt (Organspezifität), so scheint eine solche, wie das von vornherein zu erwarten war, nach den Untersuchungen von MICHAELIS und FLEISCHMANN, SCHÜTZE, MILLER, nicht zu bestehen. BRUCK beschreibt allerdings die gelungene Differenzierung von Blut und Sperma bzw. Eiter mittels Komplementbindung. Diese Angaben BRUCKS

scheinen darauf hinzuweisen, daß bei geeigneter Versuchsanordnung auch organspezifische Antikörper differenziert werden können. Eine Sonderstellung nimmt bei der Komplementbindung, ebenso wie bei der Präzipitinreaktion, wie wir durch die Untersuchungen von Uhlenhuth und Römer wissen, die Linse ein, deren Rezeptorenapparat eben durch eine organspezifische Struktur beim Fehlen der Artspezifität differenziert ist. Nach Fleischmann und Davidsohn sollen die durch Immunisieren mit Organzellen erzeugten Antisera bei der Komplementbindung nicht auf das homologe Serum wirken (vgl. auch die Untersuchungen Fleischmanns über Komplementbindung bei Immunisierung mit trypsinverdautem Rinderserum).

Was die Spezifität der gegen bakterielle Antigene gerichteten Antisera anlangt, so ist von vornherein anzunehmen, daß auch hier in ganz der gleichen Weise spezifische Beziehungen zwischen den Antikörpern und den zu ihrer Erzeugung dienenden Antigenen obwalten. In der Tat ist die Spezifität des Vorganges bereits von Bordet und Gengou, die mit Vollbakterien arbeiteten, und später von Wassermann und Bruck für die Komplementbindung unter Verwendung von Bakterienextrakten nachgewiesen worden. Die Spezifität der Reaktion ergibt sich besonders auch aus den Untersuchungen über das Meningokokkenserum von Wassermann, Kolle, Krumbein, Schatiloff usw. Auf die zahlreichen Arbeiten, welche den Nachweis von spezifischen Antigenen und Antikörpern bei Infektionskrankheiten betreffen, und deren rasche Folge den grundlegenden Untersuchungen Wassermanns und seiner Schule zu danken ist, wird in dem folgenden Abschnitt, der sich mit der praktischen Anwendung der Komplementbindung beschäftigt, eingegangen werden. Erwähnt sei indes, daß eine Reihe von Autoren über Erfahrungen berichten, nach denen die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper die Spezifität anderer Antikörper nicht erreichen (Neufeld und Händel, Händel, Ballner und Reibmayr, Schütze, Eysbroek, Ruffer u. a.). Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß möglicherweise Verschiedenheiten der Versuchsanordnung an den widersprechenden Ergebnissen mancher Autoren schuld tragen*). Es ist sehr leicht möglich, daß sich bei der Komplementbindungsreaktion mit bakteriellen Antigenen die Verhältnisse durch geeignete Modifikationen der Versuchsanordnung spezifischer gestalten lassen, als es vorläufig den Anschein hat. Wenn die Komplementbindungsreaktion nicht spezifische Resultate ergibt, so ist immerhin zunächst an die Möglichkeit zu denken, daß daran besondere Versuchsbedingungen schuld waren. Wenn etwa, wie das bei Verwendung von tierischen Antigenen der Fall ist, auch die bakteriellen Antisera in bezug auf ihr Komplementbindungsvermögen besonders empfindlich reagieren, so ist von vornherein nur zu erwarten, daß sich auch gemeinsame Partialrezeptoren verschiedener Bakterienarten in feinerer Weise nachweisen lassen, als bei Verwendung anderer Immunitätsreaktionen. Man dürfte dann zu einer größeren Spezifität

---

*) In einer soeben erschienenen Arbeit berichten de Besche und Kon über die gelungene Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen mittels Komplementbindung, während sich Cholera- und El Tor-Vibrionen (in Übereinstimmung mit Neufeld und Händel) bei der Komplementbindung identisch erwiesen. Diese Versuche zeigen, daß die oft bestrittene Möglichkeit der Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen mittels Komplementbindung doch gegeben ist, wie es für diesen Fall auch schon Ballner und Reibmayr gefunden hatten.

durch Herabminderung der Bakterien oder Bakterienextraktmenge gelangen, und es hat den Anschein, als ob die quantitativen Verhältnisse in den zahlreichen Arbeiten nicht immer genügend berücksichtigt würden*).

Es sei auch an dieser Stelle auf die Erfahrungen mit der Präzipitinreaktion erinnert, die bei Verwendung zu großer Antigenmengen scheinbar der Spezifität überhaupt entbehrt, unter Berücksichtigung der besonders von UHLENHUTH studierten quantitativen Verhältnisse aber einen für die Praxis verwertbaren, so hohen Grad von Spezifität besitzt.

Man wird auch erst durch besondere größere Versuchsreihen feststellen müssen, ob sich bei der durch antibakterielle Sera bedingten Komplementbindung das Arbeiten mit konstanten Serum- und absteigenden Antigenmengen oder der umgekehrte Vorgang mehr empfiehlt. Die Erfahrungen scheinen uns in dieser Hinsicht noch nicht genügend geklärt zu sein. Jedenfalls ist es unverkennbar, daß die aus dem WASSERMANNschen Laboratorium hervorgegangenen Angaben über Komplementbindung bei Infektionskrankheiten eine immer zahlreichere Bestätigung und Erweiterung finden, und man muß daran denken, daß diese nach dem anfangs oft absprechenden Urteil um so erfreulichere Tatsache zu einem wesentlichen Anteil auf eine Vervollkommnung der Technik und Methodik zu beziehen ist.

Allerdings wird man auf Grund der Möglichkeit, daß durch die komplementbindenden Antikörper in besonders feiner Weise gemeinsame Partialrezeptoren verschiedener Bakterienarten nachgewiesen werden können, mit Schlußfolgerungen auf die biologische Zusammengehörigkeit solcher Bakterienarten zunächst vorsichtig sein müssen. In diesem Sinne beanstanden EYSBROEK, sowie HÄNDEL die von DOPTER gezogenen Schlußfolgerungen auf die Artgleichheit der verschiedenen Ruhrerreger. Wie andererseits die Ergebnisse von den quantitativen Bedingungen in hohem Maße abhängen können, zeigen die gegenteiligen Ergebnisse von RUFFER, MARKL, sowie NEUFELD und HÄNDEL bezüglich der Frage der Beziehungen der El Tor-Vibrionen zu den echten Cholerabazillen. Während RUFFER (vgl. auch MARKL) eine Differenzierung mittels Komplementbindung beschreibt, zeigen die Untersuchungen von NEUFELD und HÄNDEL (vgl. auch DE BESCHE und KON), daß El Tor-Vibrionen auch beim Ablenkungsversuch auf spezifische Cholerasera ebenso wie echte Choleravibrionen reagieren.

Da RUFFER sehr große Mengen Choleraserum verwendete, worauf bereits NEUFELD und HÄNDEL aufmerksam machen, so ist es immerhin denkbar, daß die von ihm erhobenen Befunde auf eine gewisse biologische Differenz hinweisen. Durch den großen Überschuß von Choleraserum kann ja eine Aufhebung der Komplementbindung erzielt werden, und da diese Aufhebung offenbar von dem relativen Verhältnis zwischen Antigenen und Antikörpern abhängig ist, so würde das differente Verhalten bei Verwendung derselben Antiserummenge dafür sprechen, daß im Falle des Ausbleibens der Komplementbindung weweniger Antigene vorhanden sind als bei positivem Resultat. Nach den Untersuchungen von NEUFELD und HÄNDEL ist die Erscheinung des Ausbleibens der Komplementbindung bei einem Antiserumüberschuß gerade bei Komplementablenkungsversuchen mit Cholerabazillen recht häufig zu beobachten.

**) TOYOSUMI weist auf die Möglichkeit hin, daß die normalen zahlreichen antibakteriellen Serumstoffe durch Immunisierung eine nicht spezifische Vermehrung erfahren könnten.

Man wird auch diesen paradoxen Phänomenen bei Untersuchung über die Spezifität der die Komplementbindung bewirkenden Antikörper ganz besondere Aufmerksamkeit zu schenken haben. Ebenso erforderlich ist aber nach unseren früheren Ausführungen ein genügendes Variieren der Antigenmengen. Man wird natürlich auch die Möglichkeit zu berücksichtigen haben, daß die Bakterienkulturen ambozeptorbindende Partialrezeptoren enthalten könnten, welche nicht für die Bakteriolyse in Betracht kämen und nicht in dem Maße differenziert wären, wie die für die Bakteriolyse verantwortlich zu machenden. Die in quantitativer Hinsicht am besten studierten Verhältnisse der Komplementbindung bei der Verwendung von tierischem Antigen sprechen jedoch ganz besonders dafür, daß die komplementbindenden Antikörper bei Einhaltung geeigneter Versuchsbedingungen ihre Wirkung sehr spezifisch entfalten, und es scheint daher, daß auch bei Verwendung bakterieller Antigene die Spezifität der Komplementbindungsreaktion, die ja zudem besonders durch die von WASSERMANN getroffene wesentliche Modifikation der Verwendung von Bakterienextrakten im Prinzip sichergestellt ist, durch geeignete Wahl der Bedingungen noch sinnfälliger gestaltet werden kann, als es bisher den Anschein hat.

Ob etwa durch Verwendung anderer Systeme zum Nachweise der Komplementbindung als der hämolytischen, wie dies LODE und BALLNER behaupten, günstigere Versuchsbedingungen geschaffen werden, sei dahingestellt.

Erwähnt sei schließlich noch, daß nach den Untersuchungen von MUIR und MARTIN auch die Opsonine der normalen Sera durch die aus spezifischen Antigenen und Antikörpern resultierenden Komplexe ihrer Wirkung beraubt werden, während die Opsonine der Immunsera (bakteriotrope Stoffe NEUFELDS) bei diesem Vorgang unbeeinflußt bleiben (vgl. hierzu auch HAENTJENS).

2. Komplementbindung durch Kombination unspezifischer Faktoren.

In dem vorigen Abschnitt haben wir die durch das Zusammenwirken von Antigenen und Antikörpern zustande kommende Komplementbindung im Sinne der von EHRLICH und MORGENROTH begründeten Ambozeptortheorie zu erklären versucht. Es handelt sich danach um eine chemische Verankerung der Komplemente an die komplementophilen Gruppen der Ambozeptoren, die durch die spezifische Reaktion zwischen Ambozeptor und Antigen ermöglicht wird, indem die Verankerung des Ambozeptors an den sessilen oder freien Rezeptor eine Erhöhung der Avidität des komplementophilen Ambozeptorapparates zur Folge hat. Nun kann das gleiche Phänomen der Komplementbindung durch das Zusammenwirken zweier Komponenten auch erzielt werden, ohne daß es sich um eine spezifische Reaktion zwischen Antigenen und Antikörpern handelt. Wir halten es für angezeigt, gerade an dieser Stelle davor zu warnen, alle Erscheinungen, die denselben Endeffekt, die Aufhebung der hämolytischen Wirkung, zur Folge haben, auf die gleichen Ursachen zurückzuführen. Nach vielfachen Erfahrungen hat es ja den Anschein, daß physikalische Momente zu einer antikomplementären Wirkung führen können. Bereits EHRLICH und SACHS haben die antikomplementäre Wirkung einer Reihe von Agenzien auf physikalische Absorption zurückgeführt, wobei der unspezifische Charakter dieser Funktion maßgebend war. Die zahlreichen Erfahrungen über antikomplementäre Wirkungen

von Suspensionen und kolloidalen Lösungen haben nun zu dem Bestreben geführt, die antikomplementären Wirkungen im allgemeinen auf eine einheitliche Ursache, nämlich auf den physikalischen Zustand der antikomplementär wirkenden Reagentien zu beziehen. Besonders die Mitteilungen von Landsteiner und Stanković und Seligmann waren geeignet, in diesem Sinne zu sprechen. Auch Wassermann und Citron haben die Möglichkeit diskutiert, daß die Veränderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit eines Moleküls durch den Eintritt einer anderen Substanz in dieses die Ursache der Komplementbindung ist. Jedenfalls glauben wir, die durch das Zusammenwirken zweier spezifischer Komponenten bedingte Komplementbindung und die übrigen antikomplementären Wirkungen gesondert betrachten zu müssen.

Daß man nicht jede Komplementbindung, welche erst durch das Zusammenwirken zweier Komponenten zustande kommt, im Sinne einer Ambozeptorwirkung deuten darf, ist natürlich. Die Ursachen dabei können verschiedener Art sein. Es kann sich um Summationserscheinungen handeln, indem die beiden Komponenten zwar gerade in der zur Verwendung gelangenden Dosis indifferent sind, bzw. nicht so viel Komplement binden, daß ein Verlust an dem hämolytischen Endeffekt erkenntlich ist, wohl aber bei Verwendung eines mehr oder weniger geringen Überschusses. Bei hinreichendem Variieren der Versuchsanordnung wird es leicht gelingen, die etwaige Interferenz von Summationen auszuschalten. Aber bei Verwendung von Chemikalien können naturgemäß auch chemische Reaktionen eintreten, welche zu einem antikomplementär wirkenden Produkte führen. Daß auch der kolloidale Zustand für die antikomplementäre Wirkung eine Rolle spielt, ist ja, besonders durch Landsteiner, vertreten worden und nicht zu bezweifeln. Den sinnfälligsten Beweis dafür scheinen uns die von Sachs und Rondoni erhobenen Befunde zu gewähren, nach denen eine alkoholische Organextraktlösung je nach der raschen oder langsamen Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung eine verschieden starke antikomplementäre Wirkung entfaltet bei durchaus gleicher Zusammensetzung in chemischer Hinsicht. Aber man wird auch nicht in allen Fällen eine Komplementbindung im engeren Sinne ohne weiteres annehmen dürfen. Wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, muß die Möglichkeit einer Zerstörung der Komplemente durch Veränderungen des Mediums berücksichtigt werden.

Eine antikomplementäre Wirkung durch die Kombination zweier Komponenten dokumentieren nun die interessanten Untersuchungen von Seligmann. Seligmann konnte zeigen, daß indifferente chemische Niederschläge die Komplementwirkung aufheben können, und zwar auch dann, wenn sie aus zwei Chemikalien resultieren, welche an und für sich einer Einwirkung auf die Komplemente entraten. Von besonderem Interesse sind die Versuche Seligmanns, nach denen es auch ohne Präzipitatbildung durch das Zusammenwirken zweier Chemikalien (Kalziumchlorid und Soda, Mastix und Kochsalz, Schellack und Kochsalz, Schellack und Gelatine, Gelatine und Formalin) gelingt, die Komplementwirkung aufzuheben. Ob indessen diese Vorgänge mit der eigentlichen Komplementbindungsreaktion, welche aus dem Zusammenwirken von Antigenen und Antikörpern resultiert, etwas zu tun haben, muß dahin gestellt bleiben. Bevor nähere Untersuchungen, welche eine derartige Identifizierung rechtfertigen, ausstehen, erscheint uns größte

Vorsicht in bezug auf verallgemeinernde Schlußfolgerungen geboten. Auch die neueren Untersuchungen von HAILER dürften wenig geeignet sein, die Frage zu klären. HAILER fand, daß spezifische Präzipitate im Gegensatz zu ihrer komplementbindenden Funktion nicht befähigt sind, Fermente zu binden*). Aber auch gegenüber Suspensionen und Niederschlägen verhielten sich Labferment und Komplemente verschieden. HAILER neigt daher dazu, auch für die echte Komplementbindung physikalische Adsorption verantwortlich zu machen. Für diese Annahme scheinen die mitgeteilten Versuche allerdings wenig beweiskräftig zu sein. Man könnte sogar den Umstand, daß spezifische Präzipitate nur auf Komplemente und nicht auf Fermente einwirken, in dem auch von HAILER diskutierten Sinne deuten, daß es sich bei der echten Komplementbindung gerade um Ambozeptorwirkung im Sinne von EHRLICH und MORGENROTH handelt.

Gerade die durch nichtspezifische Komponenten resultierenden Komplementbindungserscheinungen scheinen uns in ihrem Wesen noch wenig geklärt zu sein. Das wichtigste Kapitel in dieser Hinsicht bilden ja die Lipoidreaktionen, deren Studium besonders durch die WASSERMANNsche Serodiagnostik der Syphilis inauguriert wurde und ein allgemeines Interesse gewonnen hat. Wir werden bei der großen praktischen Bedeutung der Besprechung dieses Gebietes an späterer Stelle ein besonsonderes Kapitel widmen und möchten hier dahin resümieren, daß im allgemeinen davor zu warnen ist, Erscheinungen, welche zu demselben sichtbaren Endeffekt führen, von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu betrachten. Die durch das Zusammenwirken von Antigenen und Antikörpern resultierende Komplementbindung wird unseren bisherigen Kenntnissen entsprechend am einfachsten im Sinne der EHRLICH-MORGENROTHschen Ambozeptortheorie aufgefaßt. Für die übrigen Formen der Komplementbindung durch Kombination zweier Komponenten werden verschiedenartige Ursachen in Betracht kommen können, und es muß dabei berücksichtigt werden, daß es nicht immer gesichert erscheint, ob die übliche Bezeichnung als Komplementbindung, die auch wir entsprechend dem herrschenden Sprachgebrauch beibehalten, wirklich den tatsächlichen Verhältnissen entspricht.

II. Die praktische Anwendung der Komplementbindung.

Seradiagnostik.

Daß die Komplementbindungsreaktionen zu den praktischen Zwecken der Serodiagnostik verwertbar sind, liegt von vornherein auf der Hand. Handelt es sich doch hier sogar um Immunitätsreaktionen, deren Vorhandensein durch die indirekte Wirkung auf die Komplemente auch bei mangelnder Sinnfälligkeit und in besonders feiner Weise zum Ausdruck

*) Auch uns (nicht publizierte Versuche) gelang es bisher nicht, eine Bindung von Fermenten durch das Zusammenwirken von Antikörpern und Antigenen zu erzielen.

gebracht werden kann. Das, was bei anderen Immunitätsreaktionen als Ausflockung, Lyse usw. zum Ausdruck gelangt, erscheint hier als Komplementbindungsvermögen, und wir schließen aus dem Zustandekommen desselben durch das Zusammenwirken zweier Komponenten, von denen die eine als Antigen oder Antikörper bekannt ist, darauf, daß die andere den korrespondierenden Antikörper oder das korrespondierende Antigen darstellt. In der Tat haben die Entdecker BORDET und GENGOU die Nutzanwendung für die Diagnose von Antikörpern sofort gezogen und in der Komplementbindung eine besonders feine Methode zur Demonstration des Vorhandenseins von Ambozeptoren in Immunseris erblickt. Soweit es sich um Reaktionen zwischen spezifischen Antigenen und Antikörpern handelt, haben wir heute zwischen zwei großen Gebieten der Anwendung von Komplementbindungsphänomenen zu unterscheiden. Das eine betrifft den Nachweis bzw. die Differenzierung von Antigenen. Die Methode des Nachweises von Antigenen mittels Komplementbindung stammt von NEISSER und SACHS. Die Untersuchungen dieser Autoren zeigten, daß die Komplementbindung das feinste Verfahren zur biologischen Differenzierung tierischer Antigene darstellt. Für die bakteriellen Antigene wurde die Komplementbindungsmethode von WASSERMANN eingeführt, und durch die Entdeckung der bedeutsamen Tatsache, daß auch gelöste Bakteriensubstanzen bei der Komplementbindung als Antigene wirken können, gelangte WASSERMANN zu der Begründung einer neuartigen biologischen Diagnostik der Infektionskrankheiten, die nach dem von WASSERMANN und BRUCK bereits in ihrer ersten Arbeit gegebenen Ausblick zum Ziele hat, »bei der Verwendung eines hochwertigen, von Tieren gewonnenen Immunserums kleinste Mengen in Körpersäften des Kranken vorhandener gelöster Bakteriensubstanzen, beispielsweise bei Meningitis in Gelenkpunktionsflüssigkeiten, und chronischen Ausflüssen aus den Genitalien, bei Gonorrhöe, bei anderen Krankheiten im Serum usw. zwecks Stellung der Diagnose aufzufinden«. Der Fortschritt und der Unterschied in der von WASSERMANN und BRUCK für das Gebiet der Infektionskrankheiten angegebenen Versuchsanordnung ist von WASSERMANN in markanter Weise folgendermaßen zum Ausdruck gebracht worden: »Die von diesen Autoren (WASSERMANN und BRUCK) statt der Vollbakterien gewählten Bakterienextrakte gestatten die Herstellung eines haltbaren quantitativ einzustellenden Standartmaterials. Sie ermöglichen dadurch das für die praktische Diagnostik unerläßliche quantitative Arbeiten. Vor allem aber ermöglicht diese Versuchsanordnung eine Erweiterung unserer bisherigen Kenntnisse dahin, daß es auch gelingt, gelöste Bakteriensubstanzen in Körperflüssigkeiten intra vitam mittels der Komplementbindung nachzuweisen .... Denn erst mit dem Moment, wo statt der Bakterienaufschwemmungen Extrakte, also gelöste Substanzen verwendet werden, konnte die BORDETsche Komplementbindung auch auf ganz neue Gebiete übertragen werden, d. h. auf diejenigen Infektionskrankheiten, deren Erreger uns überhaupt noch unbekannt sind, bzw. deren Erreger in Kulturen zu gewinnen bisher unmöglich ist.«

Mit dem letzten Passus von WASSERMANN ist bereits das weitere große Anwendungsgebiet der Komplementbindung gestreift worden, das den Nachweis von Antikörpern betrifft. Die Methode des Antikörpernachweises mittels Komplementbindung ist, wie schon erwähnt, von BORDET und GENGOU entdeckt und durch die von

Wassermann und Bruck herangezogene Verwendung der gelösten Extrakte auf eine breite, ungeahnt ausdehnungsfähige Basis gestellt worden. Es dürfte kaum nötig sein, darauf hinzuweisen, daß diese Form der Serodiagnostik ebenso wie jede andere auf theoretisch wohl fundierter Grundlage steht und vollkommen unabhängig ist von der Frage, ob die mittels Komplementbindung nachweisbaren Antikörper Heilstoffe sind oder nicht.

Von Bedeutung ist der zuletzt berührte Gesichtspunkt dagegen in bezug auf die Anwendbarkeit des Komplementbindungsverfahrens zur Wertbestimmung von Heilseris. Indes kann auch hierbei nur die Empirie entscheiden. Durch andersartige Erfahrungen ist bekannt, daß oftmals ein weitgehender Parallelismus zwischen verschiedenen Komponenten der Antisera besteht.

Es sei in dieser Hinsicht nur an die Untersuchungen Calmettes erinnert, aus denen sich ergeben hat, daß zwischen antihämolytischer und antineurotoxischer Wirkung der Schlangengiftimmunsera eine derartige Übereinstimmung besteht, daß man aus der antihämolytischen Funktion auch auf den antineurotoxischen Wert, also den eigentlichen Heilwert eines Immunserums schließen kann, obwohl wir gerade in diesem Falle wissen, daß Neurotoxin und Hämolysin der Schlangengifte zwei vollkommen unabhängige Komponenten darstellen.

Man wird daher gerade bei solchen Seris, deren Wertbestimmung auf anderem Wege schwer durchzuführen ist, auch die Komplementbindungsreaktion heranziehen müssen, und in diesem Bestreben ist es Kolle und Wassermann gelungen, ein exakt arbeitendes Verfahren zur Bestimmung der Meningokokkensera mittels Komplementbindung auszuarbeiten. Man muß Wassermann darin beistimmen, daß der endgültige Entscheid in dieser Frage nur auf Grund praktischer Erfahrungen getroffen werden kann. Überdies sollen nach Neufeld die nach der Methode von Kolle und Wassermann hochwertigen Sera im allgemeinen auch im Phagozytoseversuch den höchsten Titer aufweisen. Was die Frage der Beziehungen zwischen bakteriolytischer und komplementbindender Wirkung der Antisera anlangt, so sind hier, wie bereits erwähnt, eine Anzahl von Autoren zu einer Differenzierung der beiden Antikörperwirkungen gelangt. Indes dürfte die endgültige Entscheidung bei eingehender Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse und der Pluralität der Komplemente noch einige Schwierigkeiten bereiten. Von einigen Autoren (Neufeld, Kraus und Dörr, Kraus und Baecher u. a.) wird indessen die Verwendung der Komplementbindungsreaktion zur Wertbestimmung der Sera für nicht geeignet gehalten, wie auch früher schon Nedrigailoff, sowie Neisser berichten, daß der Ambozeptornachweis mittels Komplementbindung nicht in jedem ambozeptorhaltigen Serum gelingt.

Eine bedeutungsvolle Erweiterung der praktischen Anwendbarkeit der Komplementbindung trat nun ein, als Wassermann mit seinen Mitarbeitern dazu überging, statt der Bakterienextrakte bei solchen Krankheiten, deren Erreger bisher nicht züchtbar oder unbekannt waren, Extrakte aus den Organen der infizierten Individuen zu benutzen. Man muß sich beim Arbeiten mit derartigen Organextrakten bewußt sein, daß zwar spezifische Antigene, welche von den Infektionserregern stammen, vorhanden sein können, aber nicht müssen. Wie trotzdem

das Studium in dieser Richtung bedeutungsvoll sein kann, das zeigt am besten das Beispiel der Serodiagnostik der Syphilis, die, unter der Ägide WASSERMANNS ausgearbeitet, bereits heute eines der wertvollsten und gesichertsten Hilfsmittel darstellt, welche die Arbeitsstätten der Immunitätsforschung der klinischen Medizin geschenkt haben. Wir haben es hier mit einer biologischen Reaktion zu tun, welche formal durchaus dem Komplementbindungsvorgang entspricht, aber doch nach dem gegenwärtigen Stande der Forschung mindestens zu einem wesentlichen Anteil nicht auf einer spezifischen Bindung zwischen einem ätiologischen Prinzip und dem zugehörigen Antikörper basiert.

Da es sich bei der Verwendung von Organextrakten zu Komplementbindungsversuchen zwar um Interferenz von Antigenen handeln kann, aber dieses kausale Moment erst in jedem einzelnen Fall besonders nachzuweisen ist, so werden wir die Komplementbindungsversuche, welche eine Serodiagnostik unter Verwendung von Organextrakten betreffen, und unter denen die Serodiagnostik der Syphilis den breitesten Raum einnimmt, gesondert besprechen und daher im folgenden drei Kapitel zu unterscheiden haben:

A. Nachweis von Antigenen mittels Komplementbindung.
B. Nachweis von Antikörpern (Ambozeptoren) mittels Komplementbindung.
C. Serodiagnostik mittels Komplementbindung, bei Verwendung von Organextrakten oder ätiologisch nicht spezifischen Agenzien.

A. Der Nachweis von Antigenen mittels Komplementbindung.

Was den Nachweis von Antigenen mittels Komplementbindung anlangt, so wird man die Versuchsbedingungen je nach dem gewünschten Zweck variieren und in geeigneter Weise zweckmäßig gestalten müssen. Will man möglichst geringe Antigenmengen nachweisen, so wird man hochwertige Antisera in möglichst hohen Mengen verwenden müssen; indes kann eine Beschränkung dadurch eintreten, daß, wie im theoretischen Teil erwähnt wurde, ein Antikörperüberschuß die Komplementbindung aufheben kann. Ist andererseits an einer maximalen Empfindlichkeit nichts gelegen, besteht vielmehr die Absicht, mittels der Komplementbindung verschiedene Antigene zu differenzieren, so sind nach dem Vorgang von NEISSER und SACHS Antisera bzw. Antiserummengen anzuwenden, welche bei einer möglichst ausgesprochenen Spezifität noch einen hinreichenden Grad von Empfindlichkeit erzielen lassen. Der Antigennachweis mittels Komplementbindung stellt ebenso wie die Präzipitinreaktion eine biologische Eiweißdifferenzierungsmethode in dem von WASSERMANN formulierten Sinne dar. Sie kommt nach den schon erwähnten Erfahrungen vorläufig im wesentlichen für die Differenzierung der Art und nicht für die Differenzierung im morphologisch-anatomischen Sinne in Betracht. Die Hauptvorzüge der Komplementbindungsmethode vor dem Präzipitationsverfahren bestehen, abgesehen von der Sinnfälligkeit des Endresultates, in dem Umstande, daß die Präzipitinreaktion in ihrer Anwendbarkeit beschränkt ist, einmal durch die oft nur mangelhafte Sichtbarkeit des Phänomens, dann aber auch durch die zeitliche Begrenzung, welche der Beobachtung in den meisten Fällen gesetzt werden muß, während bei der Komplementbindung eine zeitliche Grenze gewissermaßen automatisch durch den nachherigen Zusatz des hämolytischen Systems fixiert ist.

Es empfiehlt sich, nach den Kenntnissen über die antikomplementären Wirkungen der verschiedenartigsten Stoffe, die wir wesentlich UHLENHUTH verdanken, von der Verwendung normaler Hämolysine, die ursprünglich NEISSER und SACHS zum Zwecke einer Vereinfachung der Methode empfehlen zu sollen glaubten, abzusehen. In der Regel wird die Kombination: »Rinder- oder Hammelblut — spezifisches hämolytisches Serum vom Kaninchen — Meerschweinchenserum (Komplement)« benutzt.

Eine Störung kann dabei entstehen, wenn sich in dem Gesamtsystem Komponenten befinden, welche Rinder-, Hammel- oder Ziegeneiweiß enthalten (z. B. Nachweis von bakteriellen Antigenen beim Rind usw.). Allerdings dürfte das Zustandekommen einer Komplementbindung auch hierbei durch die im hämolytischen Serum enthaltenen Antikörper im allgemeinen ausgeschlossen sein, da das hämolytische Serum ja erst zum Schluß zugesetzt wird. Außerdem kommen bei hochwertigen hämolytischen Antiseris (Titer: 0,002—0,001 ccm für 1 ccm 5 proz. Blut) Komplementbindungserscheinungen erfahrungsgemäß bei den geringen Immunserummengen nicht in Betracht.

Dagegen kann ein negatives Resultat vorgetäuscht werden, wenn es sich um den Nachweis von Rinder-, Hammel- oder Ziegenantigen handelt, also mit entsprechenden Antiseris gearbeitet wird. Diese Antisera können nämlich auch hämolytische Ambozeptoren enthalten und so durch einen ungebührlichen Ambozeptorüberschuß eine eingetretene Komplementbindung larvieren. Es empfiehlt sich daher in solchen Fällen, ein anderes hämolytisches System anzuwenden. Nach unserer Erfahrung eignet sich besonders Schweineblut in Verbindung mit dem von Kaninchen gewonnenen hämolytischen Immunserum unter Verwendung von Meerschweinchenserum als Komplement oder auch die bereits von NEISSER und SACHS angegebene Kombination Meerschweinchenblut, Immunambozeptor vom Kaninchen, Kaninchenkomplement*).

Das hämolytische System ist in der Weise einzustellen, daß $1\frac{1}{2}$ bis 2 Ambozeptoreinheiten benutzt werden (Ambozeptoreinheit = die bei einem Komplementüberschuß gerade komplett lösende Menge) und dazu etwa das anderthalb bis zweifache Multiplum der jedesmal zu bestimmenden eben komplett lösenden Komplementmenge genommen wird.

1. Nachweis von tierischen Antigenen.

(Biologische Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung.)

Der Nachweis und die Differenzierung tierischer Antigene mittels des Komplementbindungsverfahrens ist von M. NEISSER und SACHS erkannt und für die forensische Eiweißdifferenzierung als Ergänzung und zur Kontrolle des UHLENHUTH-WASSERMANNschen Präzipitationsverfahrens empfohlen worden. Die Beziehungen dieser beiden Methoden zueinander sind bereits an früherer Stelle ausführlich erörtert worden. Mußte bereits in theoretischer Hinsicht mit größter Wahrscheinlichkeit die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die präzipitierenden und die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper unabhängig voneinander sind, so ergibt sich in praktischer Hinsicht ohne weiteres, daß die beiden

*) Sollen zu bestimmten Zwecken normale Hämolysine Verwendung finden, so eignen sich hierfür die Hammelbluthämolysine des Kaninchen- und Schweineserums. Eine Reihe von anderen normalen Hämolysinen sind zur Komplementbindung nicht geeignet, wie sich dies für das Ziegenserum bereits aus Erfahrungen von Herrn Prof. RÖMER (Marburg) ergab, deren Kenntnis wir einer brieflichen Mitteilung an den einen von uns (S.) verdanken (vgl. auch an früherer Stelle).

Verfahren als Methoden zum Nachweis von Antigenen zu unterscheiden sind. Bereits durch die von LIEFMANN für tierische Antigene, von WASSERMANN und BRUCK für bakterielle Antigene festgestellte Tatsache, daß die Antigene sich auf natürlichem Wege oder durch künstliche Eingriffe so verändern können, daß sie ihre Präzipitierbarkeit verlieren, ihre Fähigkeit, im Verein mit Antiserum Komplement zu binden, aber bewahren, ist die Tatsache sichergestellt, daß ganz abgesehen von der theoretischen Frage, ob die chemische Bindung zwischen Antigen und Antikörper bei der Präzipitation und Komplementbindung zwischen denselben Atomgruppierungen vor sich geht, Komplementbindung und Präzipitation in praktischer Hinsicht zwei Methoden darstellen, welche auf verschiedenen Grundlagen beruhen. Dieser Standpunkt muß besonders hervorgehoben werden im Gegensatz zu UHLENHUTH, nach welchem die Komplementbindung gewissermaßen nur ein anderes Gewand der Präzipitationsmethode darstellt.

Wenn man UHLENHUTH insoweit beipflichten will, daß überall dort, wo eine Präzipitinreaktion stattgefunden hat, auch Komplementbindung eintritt, so muß vor der Umkehrung dieses Satzes entschieden gewarnt werden, und es ergibt sich nur, daß eben der Bereich der Komplementbindungsmethode ein erheblich größerer ist, als derjenige der Präzipitinreaktion; denn es gelingt, Komplementbindung auch mit solchen Antigenen zu erhalten, welche ihre Präzipitablität vollständig eingebüßt haben.

Bei dieser Sachlage muß in bezug auf die Anwendbarkeit der Komplementbindung zur Eiweißdifferenzierung an erster Stelle die Frage gestellt werden, ob die Komplementbindungsmethode wissenschaftlich genügend fundiert zur praktischen Anwendung ist. Diese Frage wird wohl von allen Autoren, unter denen UHLENHUTH, WASSERMANN, SCHÜTZE, FRIEDBERGER, SCHULZ und MARX, EHRNROOTH, MUIR und MARTIN genannt seien, bejaht. Nach UHLENHUTH »sind die wissenschaftlichen Grundlagen dieser Methode absolut sichere, und es kann auf Grund theoretischer Erwägungen an der Zuverlässigkeit der Methode nicht gezweifelt werden«.

Demgegenüber trägt gerade UHLENHUTH besondere Bedenken gegen die Anwendbarkeit der Methode in der forensischen Praxis.

In dem einen von UHLENHUTH hervorgehobenen Nachteil der Methode gegenüber der Präzipitinreaktion müssen wir ihm ohne weiteres beipflichten. Komplementbindungsversuche sind erheblich komplizierter als Präzipitationsversuche und erfordern eine größere Umsicht und Erfahrenheit der ausführenden Personen auf dem Gebiete der Immunitätsreaktionen. Demgegenüber kommen aber als wesentliche Vorteile in Betracht das klare und eindeutige Resultat. Daß übrigens die Schwierigkeiten der Komplementbindungsversuche auch überschätzt werden, zeigt die allgemeine Einbürgerung der WASSERMANNschen Syphylisreaktion in die Praxis, obwohl gerade bei dieser Reaktion noch besondere — allerdings oftmals vernachlässigte — Kautelen erforderlich sind. Jedenfalls stehen wir aber in Übereinstimmung mit UHLENHUTH auf dem Standpunkt, daß die Komplementbindungsreaktion für forensische Zwecke nur von den mit der Immunitätslehre vertrauten Fachmännern und dementsprechend eingerichteten Instituten ausgeführt werden sollte, halten aber dieselbe Forderung entsprechend dem früher von UHLENHUTH vertretenen Standpunkt auch für die Ausführung der Präzipitinreaktion für wünschenswert.

Was die anderen, besonders von UHLENHUTH angeführten Bedenken gegen die praktische Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion anlangt, so decken sie sich eigentlich mit dem bereits berührten Punkte; denn sie besagen, daß die Komplementbindungsmethode zu Fehlschlüssen führen kann, wenn man nicht unter Berücksichtigung der notwendigen, bereits von NEISSER und SACHS hervorgehobenen Kontrollen und der quantitativen Verhältnisse arbeitet.

Es ist nämlich zunächst an die Möglichkeit zu denken, daß die das nachzuweisende Antigen enthaltene Extraktlösung bereits an und für sich antikomplementäre Wirkungen ausüben kann. Die Versuchsanordnung muß diesem Umstande naturgemäß Rechnung tragen, und die Vortäuschung einer positiven Reaktion ist ausgeschlossen, wenn man die von NEISSER und SACHS, RICKMANN, BAUER ausgearbeitete Methodik einhält, indem man Reihenversuche mit absteigenden Mengen der Antigenlösung ausführt, und zwar mit und ohne Antiserumzusatz. Als weiteres Hilfsmittel, das herangezogen werden kann, kommt noch in Betracht eine Kontrolle mit der gekochten Antigenlösung, da die spezifischen Antigene beim Kochen ihre Wirksamkeit einbüßen, während die nicht spezifischen Hemmungsstoffe koktostabil sind.

Der zweite Umstand, der zuerst von FRIEDBERGER angegeben, von UHLENHUTH u. a. gegen die praktische Anwendung der Komplementbindung für die forensische Eiweißdifferenzierung immer wieder ins Feld geführt wird, besteht darin, daß ein hochwertiges Antiserum bei der Komplementbindung auch mit anderen homologen, eiweißhaltigen Geweben und Säften als Blut reagieren kann. FRIEDBERGER hat ein besonders stark wirkendes Antiserum in Händen gehabt, welches auch mit menschlichem Schweiß in sehr starken Verdünnungen Komplementbindung ergab. Nun muß zunächst bemerkt werden, daß eine derartige Empfindlichkeit, wie sie FRIEDBERGER beschreibt, offenbar eine Ausnahme darstellt, die allerdings in theoretischer Hinsicht und als Illustration für die große Empfindlichkeit, die man bei Verwendung des Komplementbindungsverfahrens erreichen kann, von einem nicht unerheblichen Interesse ist. Für die praktische Verwendung der Komplementbindung ist jedoch ein derartiger Befund ohne Bedeutung.

Es ist ja selbstverständlich, daß man derartige Reagenzien, welche uns die Natur ohne unser besonderes Zutun liefert, für den Dienst der Praxis nicht ohne weiteres hinnehmen wird, sondern sich in jedem Falle erst von der Brauchbarkeit des einzelnen Antiserums für den gewünschten Zweck zu überzeugen hat. So müssen präzipitierende Sera gleichfalls vor ihrer Benutzung in der Praxis genau eingestellt werden, zumal sich gezeigt hat, daß es auch solche präzipitierende Sera gibt, welche durch das Übergreifen der Reaktionsfähigkeit auf heterologe Eiweißarten praktisch unbrauchbar sind.

Hat schon FRIEDBERGER darauf aufmerksam gemacht, daß man auch bei Verwendung derartiger Antisera durch Erhöhung der Komplement- oder Herabsetzung der Antiserummenge zum Ziel gelangen kann, so ist andererseits eine derartig hohe Reaktionsfähigkeit eine äußerst seltene Ausnahme. So ist es SCHULZ und MARX trotz besonders darauf gerichteter Bemühungen nicht gelungen, mit menschlichem Schweiß Komplementbindung zu erzielen*).

*) Daß auch andererseits präzipitierende Sera gelegentlich mit Schweiß reagieren können, scheint sich aus Beobachtungen von BIONDI (Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medizin 1902) zu ergeben.

Auch Uhlenhuth konnte niemals eine erheblich größere Empfindlichkeit der Komplementbindungsreaktion als des Präzipitationsverfahrens bemerken. Jedenfalls aber muß man sich davon überzeugen, daß das benutzte Antiserum nicht allzu empfindlich ist.

Dieser Forderung wird genügt, wenn man in quantitativer Weise nach dem von Neisser und Sachs begründeten, von Rickmann und Bauer beschriebenen Verfahren arbeitet. Das Wesentliche dieser Methodik besteht darin, daß man die minimale Antiserummenge bestimmt, welche mit $^1/_{10000}$ g Blutserum noch eine vollständige Komplementbindung ergibt und von dieser Menge ein anderthalb bis zweifaches Multiplum als Testdosis wählt. Erfahrungsgemäß gelangt man dabei zu Mengen von 0,02 bis 0,01 ccm Antiserum. Zur Vermeidung einer zu großen Empfindlichkeit ist dann noch zu verlangen, daß die Testdosis des Antiserums mit absteigenden Mengen des homologen Blutserums geprüft wird und dabei höchstens mit $^1/_{100000}$ g Blutserum noch vollständige Komplementbindung ergibt. Bei $^1/_{1000000}$ g Blutserum darf eine Komplementbindung gar nicht oder nur partiell in Erscheinung treten.

Wenn in einer neueren zusammenfassenden Übersicht Puppe lediglich auf Grund des von Friedberger erhobenen Befundes sich zu der Folgerung berechtigt glaubt, »daß die gerichtlich-medizinische Bedeutung der Methode der Komplementablenkung keine erhebliche ist«, so möchten wir demgegenüber doch Friedberger selbst sprechen lassen, der trotz der ihm geglückten wichtigen und sehr interessanten Entdeckung zu dem Schlusse gelangt, daß »diese Tatsachen keineswegs dazu geeignet sind, den hohen Wert und die praktische Bedeutung der Methode von Neisser und Sachs herabzusetzen«. Nach den obigen Ausführungen erübrigt es sich, näher auf diese Verhältnisse einzugehen. Die Darstellung Puppes, welche in dem Satze gipfelt, daß die Methode »zu empfindlich ist, um für forensische Zwecke Verwendung zu finden«, ist nur ein unvollständiges Referat einer einzelnen Arbeit — derjenigen Friedbergers —, und es muß hierauf um so mehr hingewiesen werden, weil der von Puppe vertretene Standpunkt bereits — soweit wir es aus der vorliegenden Arbeit beurteilen können — irrtümlich als eine auf Grund eigener Erfahrungen basierte Schlußfolgerung in die Literatur übergegangen ist (vgl. Uhlenhuth und Weidanz).

Natürlich muß man im Auge behalten, daß die Komplementbindungsreaktion ebenso wie das Präzipitationsverfahren keine Blut-, sondern eine Eiweißdifferenzierungsmethode ist.

Darauf ist bereits früher bezüglich der Präzipitinreaktion besonders von seiten Wassermanns mit Nachdruck hingewiesen worden, und von Uhlenhuth ist auch stets hervorgehoben worden, daß die Grundlage des biologischen Verfahrens der Nachweis des Blutes als solchen mittels der alten mikrochemischen und spektroskopischen Verfahren sein muß. Daß aber auch der gleichzeitige Nachweis von Blut und menschlichem Eiweiß nebeneinander noch nicht die Schlußfolgerung »Menschenblut« erlaubt, darauf ist die Aufmerksamkeit besonders durch die Komplementbindungsmethode, und zwar durch die erwähnten Untersuchungen Friedbergers gelenkt worden. Im weiteren Verfolg dieser Frage haben Neisser und Sachs ausgeführt, daß man zu einer wissenschaftlich begründeten Bestimmung der Blutart, streng genommen, nur durch Exklusion gelangen kann, wobei allerdings die große Reihe der Möglichkeiten schwerlich erschöpft werden können. Die positive Bestimmung

der Blutart ist im allgemeinen ein Wahrscheinlichkeitsschluß, indem man aus dem gleichzeitigen Nachweis des Blutes und einer bestimmten Eiweißart folgert, daß Eiweißart und Blut identisch sind. Als ein Hilfsmittel dabei dürfte der Vorschlag WASSERMANNs in Betracht kommen, nicht bloß den Blutfleck, sondern auch die Umgebung desselben zu untersuchen, da ja bei einer gleichmäßigen Begrenzung des Blutes und der eiweißhaltigen Stelle die Wahrscheinlichkeit für die Identität um so größer wird. Ob diese Vorsichtsmaßregel mehr für die Präzipitinreaktion oder für die Komplementbindungsmethode in Betracht kommt, dafür scheint das bisher vorliegende Tatsachenmaterial keine genügenden Anhaltspunkte zu geben. Eine volle wissenschaftliche Begründung haben die biologischen Methoden bei negativem Ausfall, indem man dann mit Sicherheit schließen kann, daß die betreffende Blutart nicht nachgewiesen werden konnte.

Was nun die Grenzen der Komplementbindungsmethode anlangt, so sind dieselben darin gelegen, daß unter Umständen an der Stelle des zu untersuchenden Blutfleckes unspezifisch antikomplementär wirkende Stoffe in einer solchen Konzentration vorhanden sein können, daß bei ihrer Ausschaltung durch Verdünnen auch die spezifischen Antigene nicht mehr in nachweisbarer Menge vorliegen. Ein Trugschluß kann dadurch nicht bedingt werden*). Ob die Möglichkeit praktisch in Frage kommt, kann nur auf Grund der Erfahrung entschieden werden. Nach den Untersuchungen von WASSERMANN, sowie NEISSER und SACHS scheint bei hinreichender Verdünnung der zu untersuchenden Extraktlösung die biologische Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung noch immer zu gelingen, die erwähnte störende Interferenz also zu den größten Seltenheiten zu gehören. WEIDANZ und BORCHMANN berichten allerdings über Untersuchungen, welche künstlich hergestellte, Pferdefleisch und verschiedene Gewürze und Salze enthaltende Wurst betreffen. In dieser gelang mittels Präzipitation der Nachweis von Pferdeeiweiß, während die Komplementbindungsmethode bei den die nicht spezifischen Hemmungen ausschaltenden Verdünnungen negativ ausfiel.

Durch die Komplementbindung ist also für die biologische Eiweißdifferenzierung eine zweite wissenschaftlich begründete und zuverlässig arbeitende Methode der forensischen Medizin zur Verfügung gestellt worden. Bei der oft folgenschweren Entscheidung wird es dem gerichtsärztlichen Sachverständigen erwünscht sein, zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung zu haben.

Bei differentem Ausfall der beiden Methoden wird in der forensischen Praxis Vorsicht am Platze sein. Fällt die Präzipitinreaktion positiv aus, die Komplementbindungsmethode — natürlich bei Berücksichtigung aller erforderlichen Kontrollen — negativ, so wird ein Urteil in der Praxis nicht abgegeben werden dürfen. Daß solche Fälle möglich sind, haben Untersuchungen von RICKMANN, BAUER und SACHS gezeigt. Ebenso wird man UHLENHUTH darin beipflichten, daß der gerichtsärztliche Sachverständige sich bei positivem Ausfall der Komplementbindungsreaktion und negativer Präzipitation des Urteils enthalten soll; gleichwohl ist gerade diese Möglichkeit durch die Tatsache, daß Antigene so verändert werden können (Wärmeeinwirkung), daß

---

*) Bei sachgemäßer Untersuchung (Kontrollreihe ohne Antiserumzusatz) kann es dem Untersucher nicht entgehen, daß eine nichtspezifische Hemmungswirkung interferiert, und er wird daher zu einem »non liquet« gelangen müssen.

sie nicht mehr präzipitabel sind, aber sich zur Komplementbindung noch eignen, theoretisch begründet.

Nach neueren Erfahrungen (Rickmann, Bauer, Sachs) scheint die Anwendbarkeit der Komplementbindungsmethode insofern eine größere zu sein, als sich der Nachweis von tierischen Antigenen, zumal bei Verwendung minimaler Antikörpermengen, spezifischer gestaltet. Die Präzipitinreaktion ist ja in ihrer Spezifität beschränkt, und man muß daher, den Forderungen Uhlenhuths entsprechend, mit Blutlösungen arbeiten, die eine Verdünnung von 1 : 1000 aufweisen, da andererseits eine hinreichende Herabminderung der Antiserummenge wegen der mangelnden Sichtbarkeit der Präzipitation nicht angängig ist. Da diese Forderung nicht mehr dann erfüllt werden kann, wenn Gemische verschiedener Eiweißarten vorliegen, so dürfte sich die Anwendung der Komplementbindungsmethode besonders dann empfehlen, wenn es sich um die Differenzierung von Eiweißarten in Eiweißgemischen handelt. Die Komplementbindungsmethode wird also einmal dann besonders geeignet sein, wenn in experimentell-biologischen Studien der Nachweis von fremdartigen Antigenen im Blute, die Demonstration des Überganges von Eiweißantigenen in das Blutserum bei der Ernährung, die Differenzierung von Nahrungseiweiß in eiweißhaltigem Urin und ähnliche Fragestellungen in Betracht kommen. So hat Bauer die Eiweißantigene der Kuhmilch im Blutserum eines atrophischen Säuglings mittels Komplementbindung nachgewiesen. Demgegenüber dürften die Befunde von Ganghofner und Langer, welche bei gleichartigen Untersuchungen zu einer Beanstandung des Komplementbindungsverfahrens geführt wurden, wie dies bereits Bauer ausgeführt hat, durch eine unzweckmäßige Methodik verursacht sein. Bauer hat das Verfahren zur Differenzierung von M i l c h in Gemischen verschiedener Milcharten angewandt und durch den Nachweis, daß man mittels Komplemementbindung noch einen Zusatz von 1 pro Mille Kuhmilch zu Frauenmilch einwandfrei erkennen kann, sehr gute Erfolge erreicht. Von Uhlenhuth, Weidanz und Angeloff ist die Komplementbindung auch zu dem wichtigen Nachweis der Herkunft des Blutes in blutsaugenden Insekten neben der Präzipitinreaktion herangezogen worden. Much hat die Methode auch zur Bestimmung von Pferdebluteiweiß in der Frauenmilch benutzt.

Die von Rickmann, Bauer und Sachs ermittelte größere Spezifität der Komplementbindungsmethode bezieht sich auf die Spezifitätsbreite, worunter diese Autoren dasjenige Multiplum verstehen, welches von einer heterologen Eiweißart noch verwandt werden kann, ohne daß eine positive Reaktion eintritt. In dieser Hinsicht übertrifft nach den genannten Untersuchungen die Komplementbindungsmethode bei geeignetem Vorgehen entschieden die Präzipitinreaktion, wie dies auch bereits wegen der Verwendung geringerer Antiserummengen nicht wundernehmen kann. Dieser Umstand spielt natürlich besonders in praktisch-forensischer Hinsicht eine Rolle, wenn Gemische verschiedener Eiweißarten vorliegen.

Man hat auf diesen Umstand bei der Anstellung der Präzipitinreaktion wenig geachtet. Obwohl es sicher ist, daß bei annähernd gleichen Mengen zweier Eiweißarten die Differenzierung mittels Präzipitation einwandfrei gelingt, so stößt man dann, wenn das relative Verhältnis der beiden Eiweißarten ein mehr oder weniger ungleiches ist, bei der Differenzierung der schwächer kon-

zentrierten Eiweißart, wie dies SACHS und BAUER gezeigt haben, doch auf einige Schwierigkeiten.

Unter diesen Verhältnissen, welche eine natürliche Grenze der Präzipitinreaktion bedeuten, gestattet nun das Komplementbindungsverfahren nach SACHS und BAUER eine einwandfreie Differenzierung. Es gelang diesen Autoren, noch 1 proz. Blutbeimengungen in andersartigem Blute mittels Komplementbindung nachzuweisen. Gerade diese Tatsache dürfte die Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Fleischverfälschungen und besonders zu dem neuerdings sehr aktuell gewordenen biologischen Verfahren zum Nachweis von Pferdefleisch empfehlenswert erscheinen lassen. Indes können dafür natürlich nur die Erfahrungen der Praxis entscheidend sein. Die theoretischen Grundlagen für die Überlegenheit der Komplementbindungsmethode gerade zu diesem Zwecke sind durch die Untersuchungen von SACHS und BAUER gegeben, und daß die Komplementbindung prinzipiell, ebenso wie die Präzipitation zum Nachweis von Pferdefleischverfälschungen anwendbar ist, haben die Untersuchungen von SCHÜTZE, UHLENHUTH und WASSERMANN gezeigt.

Nach SCHÜTZE ist das Komplementbindungsverfahren zum Nachweis von Pferdebestandteilen in gekochter Wurst der Präzipitinreaktion überlegen. WEIDANZ und BORCHMANN betonen demgegenüber, daß durch den Zusatz von Gewürzen und Konservierungsmitteln in Fleischwaren unspezifische Hemmungen resultieren, welche die Anwendung der Komplementbindungsreaktion ausschließen können. Wie weit dieser Umstand in der Praxis eine Rolle spielt, darüber dürfte erst nach den Erfahrungen der Praxis geurteilt werden können. Bei vergleichenden Untersuchungen mit Extrakten aus gekochten Pferdewürsten erzielten WEIDANZ und BORCHMANN mittels der Komplementbindungsmethode stärkere Ausschläge als bei der Präzipitinreaktion, wenn auch nach diesen Autoren die vollständige Hemmung der Hämolyse nicht weiter ging als die eben sichtbare Präzipitation. Nach UHLENHUTH und WEIDANZ gelingt es, durch Verwendung hochwertiger Antisera noch Zusätze von 5 proz. Pferdefleisch in der Wurst mittels Präzipitation nachzuweisen. Wir glauben, daß es durch Verwendung hochwertiger Antisera gelingen dürfte, das Komplementbindungsverfahren zum Nachweis von Pferdefleisch erheblich empfindlicher zu gestalten, und die oben skizzierten Gefahren, welche beim forensischen Blutnachweis durch eine allzu große Empfindlichkeit der Antisera bedingt sein können, kommen ja für den Nachweis von Fleischverfälschungen wenig in Betracht. Da sich zudem gezeigt hat, daß eben die Antigene in bezug auf die Komplementbindungsreaktion stabiler sind, als in bezug auf die Präzipitabilität, so scheint uns bereits aus diesem Grunde die Heranziehung der Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Fleischverfälschungen erwünscht zu sein.

Erwähnt sei schließlich noch, daß durch BRUCK die Komplementbindungsmethode auch zur Differenzierung des Bluteiweißes verschiedener Affenarten und verschiedener Menschenrassen durch geeignete Versuchsanordnung (schwachwirkende Antisera) mit Erfolg herangezogen wurde. Auch beschreibt BRUCK die gelungene Differenzierung von Affenblut- und Affenspermaflecken.

Naturgemäß kommt die Komplementbindungsmethode auch zum Nachweis der Antigennatur im allgemeinen in Betracht, d. h. also für die Frage, ob bestimmte Stoffe befähigt sind, die Bildung von Antikörpern auszulösen. Die Komplementbindungsmethode erscheint dabei auch dann

noch aussichtsvoll, wenn der Nachweis von Antikörpern auf direktem Wege durch die übrigen Immunitätsreaktionen nicht gelingt. In dieser Hinsicht sind die interessanten Untersuchungen von Wassermann und Citron zu erwähnen, welche mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion Fragen der Ernährungsphysiologie in Angriff zu nehmen suchten (vgl. auch Citron). Die Autoren konnten den Nachweis erbringen, daß normale Sera durch das Zusammenwirken mit gewissen Nährsubstanzen (Albumosen, Pepton und Glykogen) eine Komplementbindung bedingen. Es gelang Wassermann und Citron ferner durch Immunisieren von Tieren mit Glykogen eine immunisatorische Steigerung der entsprechenden Antistoffe wahrscheinlich zu machen. Ebenso soll durch Vorbehandlung mit Wittepepton, Hemialbumosen, nach Lüdke auch mit Deuteroalbumosen eine Steigerung der komplementbindenden Serumfunktion erzielt werden können, während dies bei Verwendung von Chapoteaut-Pepton, Peptonum purissimum, Drüsen- und Seidenpepton, ebensowenig wie bei Verwendung von Lecithin und Öl nachzuweisen gelang. Eine hochgradige Steigerung der gegen die genannten Nährstoffe gerichteten komplementbindenden Antikörper gelingt jedenfalls nach Wassermann und Citron nicht (vgl. auch die Untersuchungen von Fleischmann über komplementbindende Antikörper gegenüber trypsinverdautem Rinderserum).

Auf die Heranziehung des Komplementbindungsverfahrens für die Frage, ob Tumorzellen usw. durch besondere antigene Eigenschaften ausgezeichnet sind, wird bei der Besprechung des Antikörpernachweises eingegangen werden.

2. Nachweis von bakteriellen Antigenen.

Wie schon im vorhergehenden erwähnt worden ist, ist das Prinzip der Verwendung von Bakterienextrakten zur Komplementbindung von Wassermann und Bruck erkannt worden. Damit war von diesen Autoren die Möglichkeit erwiesen, auch bakterielle Antigene im gelösten Zustande mittels Komplementbindung nachzuweisen. Hatten sich die Arbeiten von Bordet und Gengou, von denen die Einführung der Komplementbindungsreaktion in die bakteriologische Diagnostik herrührt, nur mit dem Nachweis von Antikörpern befaßt, so wurde von Wassermann und Bruck erwiesen, daß man auch bakterielle Antigene auf diesem Wege nachzuweisen imstande ist.

Bordet und Gengou verwandten als Antigen für die Komplementbindung Emulsionen von Vollbakterien. Gegenüber dieser ursprünglichen Technik stellt nun, wie schon erwähnt, das Wassermann-Brucksche Vorgehen nicht nur in theoretischer, sondern auch in methodologischer Hinsicht einen wesentlichen Fortschritt dar. Die Nachteile, welche die Benutzung von Bakterienaufschwemmungen mit sich bringt, sind darin gelegen, daß das Reagens stets frisch bereitet werden muß und deshalb in seiner Zusammensetzung nicht konstant ist. Dazu kommt, daß Emulsionen von Bakterien an sich in hohem Grade antikomplementär wirken, ebenso wie Emulsionen feinster korspuskulärer Elemente, wie Karraghenschleim, Hefe und andere. Diesen technischen Nachteilen ist es wohl zuzuschreiben, daß nach den ersten Arbeiten Bordets und seiner Mitarbeiter einer längere Pause eintrat, in der wenig auf dem Gebiete der Komplementbindung veröffentlicht wurde. Erst die Wiederaufnahme der praktisch diagnostischen Untersuchungen durch Wassermann und Bruck bildet den Beginn der in den letzten Jahren immer zahlreicher ge-

wordenen Arbeiten, welche sich mit der Verwendung der Komplementbindungsreaktion für das Gebiet der bakteriologischen Diagnostik beschäftigen.

Was nun die bakteriologische Diagnostik mittels Komplementbindung anlangt, so werden wir uns an dieser Stelle zunächst mit dem von Wassermann und Bruck erkannten Prinzip der Verwendung der Komplementbindungsreaktion zum Antigennachweis, bzw. zur Differenzierung der Bakterienarten zu beschäftigen haben. Bereits an früherer Stelle ist darauf hingewiesen worden, daß die Spezifität der komplementbindenden Antikörper theoretisch ebenso begründet erscheint, wie die Spezifität der Immunitätsreaktionen im allgemeinen. In praktischer Hinsicht fragt es sich nur, ob die Empfindlichkeit der Methode nicht eine zu hohe ist, derart, daß sie gemeinsame Partialrezeptoren der Bakterienarten in feinerer Weise aufzudecken erlaubt, als andere Reaktionen (Agglutination, Pfeifferscher Versuch), so daß sich daraus ein Nachteil für die Verwendung zum Zwecke der Differenzierung ergeben würde. In dieser Frage können natürlich nur die praktisch experimentellen Erfahrungen entscheiden. Es sei aber wiederholt darauf hingewiesen, daß der Mangel der Spezifität, der durch etwaige Untersuchungen aufgedeckt wird, auch ein scheinbarer sein kann. Nach den allgemeinen Erfahrungen der Immunitätslehre ist ja damit zu rechnen, daß die Spezifität der biologischen Reaktionen eine quantitative ist, und dementsprechend ist auch in der Regel ein quantitatives Arbeiten für den Antigennachweis ganz besonders erforderlich. Für die Komplementbindung dürfte ein quantitatives Vorgehen um so mehr gefordert werden müssen, als es sich ja stets um Reaktionen handelt, bei denen fünf verschiedene Komponenten interferieren, von denen jede einzelne bei gewissen Variationen das Ergebnis ändern kann. Es sei hier auf die betreffenden Auseinandersetzungen im ersten Teil dieses Aufsatzes verwiesen.

Was nun den Nachweis und die Differenzierung von Bakterien anlangt, so wird man naturgemäß Immunsera benutzen, die ihrer Provenienz nach bekannt sind, d. h. durch Immunisieren mit einer bestimmten Bakterienart erhalten worden sind.

Um nun Bakterienstoffe zu differenzieren, kann man die Antigene ebenso wie beim Antikörpernachweis in zwei verschiedenen Formen benutzen:

1. Als Bakterienemulsionen,
2. Als Bakterienextrakte.

Die Benutzung der von Wassermann und Bruck zuerst verwandten Bakterienextrakte (künstliche Aggressine) hat die oben geschilderten Vorteile. Zu ihrer Herstellung wird nach dem Vorgang von Wassermann und Bbuck, sowie Wassermann und Citron folgendermaßen verfahren:

Eine Kollesche Schale wird mit der zu verwendenden Bakterienart beimpft und nach 24stündigem Wachstum mit 5—10 ccm physiologischer Kochsalzlösung oder sterilisierten, destillierten Wassers abgeschwemmt. Die Aufschwemmung wird dann 24 Stunden im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur der Autolyse überlassen und dann scharf zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit, die völlig klar sein soll, wird bis zu einem Gehalt von 0,5 % mit Phenol versetzt. Bei resistenteren Bakterien wird der phenolisierte Extrakt nachträglich 3 Stunden auf 44° C erhitzt.

Leucus hat später eine Modifikation des ursprünglichen Verfahrens angegeben, die gewisse Vorzüge hat und deshalb allgemein angewandt wird. Er beläßt die Bakterienemulsionen zur Abtötung erst 24 Stunden bei 60°, schüttelt dann zweimal 24 Stunden bei Zimmertemperatur, zentrifugiert und versetzt das Autolysat mit Phenol. Gelegentlich sind zur Komplementbindungsreaktion auch die von Chantemesse für die Ophthalmoreaktion beim Typhus angegebenen Extrakte verwandt worden. Die sehr umständliche Methode der Bereitung dieser Extrakte ist im Original nachzulesen.

Zu Tuberkuloseversuchen kann man nach Wassermann und Bruck auch die künstlichen Tuberkulinpräparate benutzen.

In neuerer Zeit hat sich Altmann*) mit großem Vorteil der von Uhlenhuth beschriebenen bakteriolytischen Fähigkeit des Antiformins zur Herstellung von Bakterienextrakten bedient. Man verfährt dabei nach vorläufigen Erfahrungen folgendermaßen:

Eine Agarkultur wird nach 24 stündigem Wachstum mit 5 ccm destillierten Wassers abgeschwemmt, dann werden 5 ccm 4 proz. Antiformins zugesetzt. Es tritt nach 30 Minuten langer Einwirkung einer Temperatur von 40—50° völlig klare Lösung ein. Der Überschuß von Alkali wird nun durch tropfenweises Zufügen von 5 proz. Schwefelsäure (Prüfung gegen Lackmuspapier), das überschüssige Chlor durch tropfenweises Zufügen von 5 proz. Natriumsulfitlösung (Prüfung gegen Jodkaliumstärkepapier) entfernt. Man muß besonders darauf achten, daß beim Neutralisieren die Extrakte nicht sauer werden. Es empfiehlt sich bei der zuerst vorzunehmenden Abstumpfung des Alkali nicht bis zur völligen Neutralreaktion zu gehen, sondern die letzte Spur von Alkali erst nach der Entfernung des Chlors zu beseitigen.

Die Vorzüge des Verfahrens bestehen darin, daß die Herstellung des Reagens in sehr kurzer Zeit vollendet ist, und daß die antikomplementäre Wirkung der Antiforminextrakte ohne Antiserumzusatz eine erheblich geringere ist, als bei den nach Wassermann hergestellten Schüttelextrakten. Auch scheint nach den Erfahrungen Altmanns die Differenzierung der Antiforminextrakte mittels Komplementbindung eine spezifischere zu sein, als diejenige der Schüttelextrakte. Sollte daher die Komplementbindung für die Differenzierung der Bakterien in die Choleradiagnose usw. Eingang finden, wie dies nach den neueren Untersuchungen von de Besche und Kon möglich erscheint, so würden die Antiforminextrakte den Vorzug einer viel rascheren Differenzierung der Bakterien besitzen**).

Den technischen und methodischen Schwierigkeiten, welche das Komplementbindungsverfahren besitzt, ist es wohl zuzuschreiben, daß die Angaben über die Differenzierung von Bakterien durch Komplementbindung sehr wechselnde sind und sich zum Teil widersprechen. Indes finden neuerdings die bereits von Wassermann und Bruck, sowie Kolle und Wassermann beschriebenen Erfahrungen, welche für eine hohe Spezifität der Komplementbindung auch in der bakteriologischen Diagnostik sprechen, immer mehr Bestätigung.

---

*) Über die Ergebnisse hat Altmann in der wissenschaftlichen Vereinigung am städtischen Krankenhause Frankfurt a. M. berichtet. Die ausführliche Publikation erfolgt später.

**) Was die in den Bakterienextrakten enthaltenen Antigene anlangt, so sollen sie, wie schon früher erwähnt, nach Levaditi und Mutermilch in 85 proz. Alkohol löslich sein. Weil beschreibt ihre Resistenz bei 1/4 stündigem Erhitzen auf 100°. Auch die Antiforminextrakte vertragen 1/2 stündiges Erhitzen auf 100°.

Um zunächst mit der von Wassermann und seinen Mitarbeitern geübten Komplementbindung mittels Meningokokkenserum zu beginnen, so haben eine Reihe von Untersuchungen ergeben, daß man die verschiedenen Kokkenarten mittels Komplementbindung unterscheiden kann. Nach den Untersuchungen von Vannod, sowie von Krumbein und Schatiloff gibt die Komplementbindungsmethode bei der Differenzierung der Kokkenarten sogar schärfere und spezifischere Resultate als die Agglutinationsreaktion (vgl. auch Kutscher, Wollstein, siehe dagegen Teague und Torrey, sowie Blumenfeld).

Die Komplementbindungsreaktion ist ferner von Leuchs, sowie von Ballner und Reibmayr, Altmann, sowie Sacquépée zur Unterscheidung der Bakterien der Typhus- und Paratyphusgruppe mit Erfolg herangezogen worden (siehe auch Rieux und Sacquépée). Ballner und Reibmayr fanden Komplementbindungsreaktion und Agglutination vollkommen parallel. Nach Untersuchungen von Altmann, die an oben bezeichneter Stelle vorläufig mitgeteilt sind, und die sich mit der Differenzierung der beiden großen Typen der Salmonellagruppe beschäftigen, finden sich sowohl in der Stärke, wie auch besonders in dem zeitlichen Auftreten beider Reaktionen recht erhebliche Differenzen. Daß sich beide Immunitätsreaktionen keineswegs decken, geht auch aus den Arbeiten von Posner, Hirschfeld, Schöne und Raskin hervor.

Waren so die Resultate bei der Typhus-Paratyphusgruppe durchaus günstige, so gelang die Differenzierung der Kapselbakterien weder Ballner noch Reibmayr, der nach der Wassermann-Bruckschen Methode mit Extrakten, noch Bertarelli, der mit Vollbakterien arbeitete.

Von besonderem Interesse sind wegen der vielfach widersprechenden Angaben die Mitteilungen der Autoren über die Differenzierung der Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen mittels Komplementbindung. Hatte es nach den Untersuchungen von Ruffer, Schütze, Neufeld und Händel, Händel den Anschein, als ob die Differenzierung der Vibrionenarten mittels Komplementbindung schwer zu erzielen sei, so sind doch bereits Ballner und Reibmayr und neuerdings de Besche und Kon zu sehr befriedigenden Ergebnissen gelangt. de Besche und Kon erhielten sogar, sowohl bei Verwendung der Wassermannschen Extrakte als auch bei Benutzung von Bakterienaufschwemmungen so sichere und gleichmäßige Resultate, daß sie daran denken, die Komplementbindung zur praktischen Choleradiagnose heranzuziehen. Es gelang, aus unbezeichneten Kulturen echte Choleravibrionen mittels Komplementbindung zu identifizieren. Dagegen konnten diese Autoren El Tor- und echte Choleravibrionen nicht unterscheiden, was mit dem Verhalten der El Tor-Vibrionen bei den übrigen Immunitätsreaktionen übereinstimmt, in Bestätigung der Angaben Neufelds und Händels, sowie Schützes, dagegen zu den von Markl, sowie Ruffer bei Anwendung der Komplementbindung erhobenen Befunden im Gegensatz steht.

Was das Verhalten der Dysenteriebakterien bei der Komplementbindung anlangt, so hat Dopter aus der von ihm gefundenen Übereinstimmung bei der Komplementbindung auf die Identität der verschiedenen Ruhrstämme geschlossen. Gegen diese Schlußfolgerung wendet sich Händel, der immerhin quantitative Differenzen beobachten konnte, aber durch das Übergreifen der Reaktion zu dem Ergebnis gelangt, daß die Komplementbindung zur Differenzierung der verschiedenen Ruhrerreger nicht brauchbar ist.

Zu negativen Resultaten gelangten auch BORDET und GENGOU bei der Differenzierung von Tuberkelbazillen; sie fanden, daß man mit ihrer Methode die verschiedenen Arten Tuberkelbazillen (Menschen-, Rinder-, Hühnertuberkelbazillen) weder unter sich, noch von anderen säurefesten Stäbchen differenzieren könne. Etwas günstigere Resultate erzielte neuerdings FRITSCHE mit der WASSERMANN-BRUCKschen Methodik.

LAMBOTTE ist die Unterscheidung von Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen mit Hilfe der BORDET-GENGOUschen Methode nicht gelungen.

Was die Differenzierung der Streptokokken anlangt, so hat BESREDKA Unterschiede zwischen einzelnen Stämmen in ihrem Verhalten zur Komplementbindung gefunden und hält die Methode geeignet zur Differenzierung der Streptokokken. EYSBROEK dagegen verhält sich ablehnend, da alle von ihm verwandten Streptokokkenarten, ganz gleich welcher Herkunft sie waren, mit Antistreptokokkenserum starke Komplementbindung gaben, ja sogar mit Staphylokokken, Pneumo- und Meningokokken reagierten.

Von besonderem Interesse sind die Komplementbindungsversuche von BORDET und GENGOU mit dem Serum keuchhustenkranker Kinder und dem von ihnen entdeckten Keuchhustenbacillus. Sie fanden, daß Keuchhustenserum im Verein mit Keuchhustenbazillen Komplementbindung gab, nicht dagegen, wenn man Influenzabazillen als Antigen benutzte. Sie betrachten dies als einen wichtigen Beweis für die ätiologische Bedeutung des von ihnen entdeckten Erregers. Zu denselben Resultaten gelangte auch M. WOLLSTEIN bei Benutzung von KaninchenImmunseris.

Die weiteren zahlreichen Arbeiten, welche die Komplementbindung zu bakteriologisch-diagnostischen Zwecken herangezogen haben, beschäftigen sich hauptsächlich mit der Frage des Antikörpernachweises. Wenn auch gegenteilige Angaben nicht fehlen, so scheint sich doch das von WASSERMANN und BRUCK erkannte Prinzip der Differenzierung von Bakterien mittels Komplementbindung immer mehr als richtig und praktisch verwertbar zu erweisen.

Wie schon erwähnt worden ist, haben WASSERMANN und BRUCK von vornherein aus der Entdeckung der Befähigung der Bakterienextrakte zur Komplementbindung die bedeutsame Konsequenz gezogen, auch den Nachweis von bakteriellen Antigenen bei Infektionskrankheiten im lebenden Organismus zu versuchen, eine Aufgabe, die also ein neuartiges Prinzip biologischer Serodiagnostik darstellt. Indessen sind die Erfahrungen über diese Art des Vorgehens nach den ersten ermutigenden Angaben von WASSERMANN und BRUCK ziemlich spärliche gewesen, und von einigen Autoren (MORESCHI, BRAUN) sind theoretische Bedenken gegen die Möglichkeit des Nachweises bakterieller Antigene in vivo geäußert worden. Zwar ergibt sich auch aus den Arbeiten der genannten Autoren, daß der Nachweis der Antigene mittels Komplementbindung möglich ist, jedoch sollen nach ihren Angaben Mengen der bakteriellen Antigene erforderlich sein, hinter denen die im infizierten Organismus günstigstenfalls kreisenden erheblich zurückbleiben müssten. Immerhin erscheint es denkbar, daß die Komplementbindung durch geeignete Modifikation der Technik derartig gestaltet werden kann, daß sie auch den Nachweis minimaler Mengen bakterieller Antigene erlaubt*), wie

*) Es erscheint uns ganz besonders an dieser Stelle geboten, darauf hinzuweisen, daß zum Nachweis minimaler Antigenmengen naturgemäß ein Ambozeptor- oder

dies ja bei der Auffindung tierischer Antigene ohne weiteres gelingt. Jedenfalls besteht vorläufig die praktische Bedeutung der Komplementbindung für den Nachweis von spezifischen Stoffen in den Säften und Geweben des erkrankten Organismus überwiegend in der Auffindung von Antikörpern.

Der Nachweis von Antigen im Organismus ist zuerst von WASSERMANN und BRUCK bei der Tuberkulose beschrieben worden. BRUCK gibt an, in einem Falle frischer Miliartuberkulose mittels eines spezifischen Immunserums im Blute sowie in pleuritischen Exsudaten tuberkulöser Herkunft gelöste Tuberkelbazillenstoffe nachgewiesen zu haben. Auch beschreibt er den Nachweis von gelösten Bakteriensubstanzen im Blute bei Meningokokken- und Streptokokkenerkrankungen (vgl. auch LEXER). CITRON berichtet über den Nachweis von gelösten Bakteriensubstanzen in Exsudaten von an Schweinepestinfektionen gestorbenen Kaninchen. Konnte LÜDKE den Nachweis von tuberkulösem Antigen in vivo bestätigen, so gelangten andere Autoren bei der Nachprüfung zu negativen Ergebnissen*). KURT MEYER ist in acht sicher tuberkulösen Exsudaten, COHN in drei Fällen von Miliartuberkulose sowie in mehreren Exudatflüssigkeiten niemals der Nachweis von tuberkulösem Antigen geglückt. Bei typhuskranken Menschen versuchten MICHELI und BORELLI, sowie ZUPNIK und SPÄT vergeblich den Nachweis von Antigen im strömenden Blute. Im Gegensatz dazu steht nur eine gelegentliche Bemerkung von LÜDKE, daß er bei der Typhusinfektion neben Antikörpern auch antigene Stoffe nachweisen konnte. Ebenso erfolglos waren die Versuche von LEVY zum Nachweis von Streptokokken- und Pneumokokken-Antigenen bei septischen Erkrankungen, von BRUCK von Gonokokkensubstanzen bei Allgemeininfektionen mit Gonokokken, von TUSCHINSKI zum Nachweis von Choleraantigen im Serum von Cholerakranken.

Jedenfalls hat der Antigennachweis in den Säften und Geweben des erkrankten Organismus, wenn wir von vereinzelten Befunden absehen, heute noch keine wesentliche praktische Bedeutung. Im Gegensatz dazu stehen die zahlreichen günstigen und zu weiteren Untersuchungen ermutigenden Befunde, welche die besonders durch WASSERMANN und BRUCK veranlaßten Untersuchungen über den Nachweis antibakterieller Antikörper gezeitigt haben.

B. Nachweis von Antikörpern mittels Komplementbindung.

Die Methode des Nachweises von Antikörpern mittels Komplementbindung stammt von BORDET-GENGOU und ist durch die von WASSER-

---

Komplementüberschuß vermieden werden muß. Da andererseits möglichst hohe Antiserummengen erforderlich sind, diese aber, wenn sie vom Kaninchen stammen, eine erhebliche Quantität normaler Hammelblutambozeptoren mit sich führen, so dürfte sich für den hier diskutierten Zweck die Verwendung eines hämolytischen Systems für Rinderblut mehr empfehlen, wenn man nicht bei Verwendung von Hammelblut in einem Vorversuch die minimale Komplementmenge ermittelt, und zwar unter Zusatz der im Hauptversuch zur Verwendung gelangenden Antiserumdosis.

*) MARMOREK beschreibt Komplementbindung durch das Zusammenwirken seines Antituberkuloseserums mit dem Serum von Tuberkulösen, wofür er ein im letzteren supponiertes besonderes Toxin verantwortlich macht. Im Gegensatz dazu berichtet BAUER über negative Ergebnisse seiner Bemühungen, Antigene im Serum sicher tuberkulöser Kinder mittels des MARMOREKschen Tuberkuloseserums nachzuweisen.

mann und Bruck erfolgte Heranziehung der wässerigen Bakterienextrakte auf eine erheblich erweiterte Basis gestellt worden. Gerade für den Nachweis von Antikörpern dürfte die Verwendung der Bakterienextrakte eine sehr erwünschte methodische Erleichterung gewähren, da die Eigenhemmung dieser Extrakte nach den allgemeinen Erfahrungen erheblich geringer ist, als diejenige der Bakterienemulsionen und nach den schon erwähnten Erfahrungen von Altmann durch die Verwendung des Antiformins zur Auflösung der Bakteriensubstanzen noch weiter reduziert werden kann. Was die weitere Ausdehnung dieses Gebietes durch die Verwendung von Organextrakten infizierter oder erkrankter Organismen anlangt, so soll dieses Kapitel, dessen wichtigstes Ergebnis die Serodiagnostik der Syphilis bildet, in einem besonderen Abschnitt besprochen werden, weil bei dieser Versuchsanordnung die Übersicht durch den Mangel isolierter Antigene erschwert wird, so daß besonders in theoretischer Hinsicht Vorsicht in der Deutung der zur Erscheinung gelangenden Phänomene geboten ist.

Methodisch sei hervorgehoben, daß für den Nachweis antibakterieller Antikörper der Umstand, daß vielleicht erst relativ große Antigenmengen die Komplementbindung hervorrufen, belanglos ist. Für den Antikörpernachweis können ja beliebige Antigenmengen verwandt werden, wenn sie nur die naturgemäß sich ergebende Grenze innehalten, d. h. unterhalb derjenigen Dosis bleiben, welche an und für sich antikomplementär wirkt. Um den zuerst von Weil und Nakayama erhobenen Summationseinwand vollkommen auszuschließen, empfiehlt es sich, als Antigenmengen im allgemeinen höchstens diejenige Dosis zu wählen, deren doppeltes Multiplum der hemmenden Wirkung entbehrt. Jedoch wird man in manchen Fällen, besonders dann, wenn das antikörperhaltige Serum an und für sich durch seinen natürlichen Gehalt an hämolytischen Ambozeptoren die Hämolyse verstärkt, nicht allzu rigoros in dieser Forderung sein müssen. Auch müssen selbsverständlich stets entsprechende Kontrollen mit Normalserum angestellt werden. Zu beachten ist ferner, daß sehr viele Normalsera bereits einen erheblichen Gehalt an antibakteriellen Antikörpern aufweisen können.

1. Der Nachweis von Antikörpern gegenüber tierischen Antigenen.

Der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern gegenüber gelösten tierischen Antigenen wurde zuerst von Gengou geführt. Die komplementbindenden Antikörper finden sich in allen denjenigen Antiseris, die Präzipitine enthalten. Ja, es scheint, als ob diese Stoffe bei Immunisierungen mit tierischem Eiweiß leichter gewonnen werden können als die Präzipitine. So konnten Muir und Martin in einem durch Vorbehandlung mit Meerschweinchenserum gewonnenen Kaninchenserum keine Präzipitine, aber reichlich komplementbindende Antikörper nachweisen. Ebenso treten nach Muir und Martin komplementbindende Antikörper bei der Immunisierung früher auf als Präzipitine. Im übrigen ist auf die Beziehungen zwischen Präzipitinen und komplementbindenden Antikörpern schon an früherer Stelle eingegangen worden. Verwiesen sei auch darauf, daß von Uhlenhuth und Römer, ebenso wie Präzipitine, auch komplementbindende Antikörper gegen Linseneiweiß nachgewiesen werden konnten, und daß Uhlenhuth die Bildung von Antikörpern bei der kreuzweisen Immunisierung nahe verwandter Tierarten auch durch Komplementbindung demonstrieren konnte.

Über den Nachweis von Antikörpern gegen Nährstoffe durch Wassermann und Citron, sowie Lüdke, deren Demonstration für die Frage der Antigennatur dieser Substanzen von Interesse ist, ist schon bei der Besprechung des Antigennachweises berichtet worden.

Nicolle beschreibt das Vorhandensein von Antikörpern im Serum der gegenüber fremdartigem Blutserum überempfindlichen Tiere. Cantacuzène, Ciuca und Jonescu-Mehaiesti berichten über den Nachweis von komplementbindenden Antikörpern bei der Immunisierung mit Pepsin und Trypsin (vgl. hierzu auch Schütze).

Die Komplementbindung ist ferner in der Annahme, daß die Karzinomzellen durch besondere Antigene differenziert sind, auch zum Nachweis von Antikörpern gegenüber karzinomatösem Material herangezogen worden. Außer vereinzelten Beobachtungen (Salomon, Westenhöfer, Ravenna) liegen größere Versuchsreihen von Ranzi vor, der aber weder im Serum von Karzinomatösen noch bei der Immunisierung von Tieren für Tumorgewebe spezifische Antikörper nachweisen konnte. Dagegen werden von Lüdke Komplementbindungserscheinungen bei Mischung von Serum Karzinomatöser mit Karzinomextrakt beschrieben. Allerdings sind die Unterschiede gegenüber Normalserum sehr gering*) Über günstige Resultate berichten auch Sampietro und Tosa, sowie Simon und Thomas.

Auch ist die Komplementbindung zum Nachweis von spezifischen Antikörpern gegenüber Darmschmarotzern herangezogen worden. So gelang Ghedini der Nachweis von Antikörpern gegenüber Bestandteilen von Anchylostomum duodenale und Ascaris lumbricoides, sowie gegenüber der Flüssigkeit von Echinokokkenzysten bei den entsprechenden Erkrankungen. Ghedini wies im Serum von vier mit Echinokokkenzysten behafteten Menschen Antikörper nach, indem er als Antigen in drei Fällen den Zysteninhalt, in einem Falle den Extrakt der Zystenwand verwandte. Mit der Serodiagnose von Echinokokkenerkrankungen beschäftigen sich besonders die Arbeiten von Weinberg und seinen Mitarbeitern. Weinberg kommt auf Grund seiner vergleichenden Untersuchungen dazu, die Komplementbindungsmethode für diesen Zweck der Präzipitationsreaktion erheblich überlegen zu erachten. An einem größeren Material von wurmkranken Pferden und an einigen menschlichen Fällen weisen Weinberg und Parvu die hohe Spezifität der Reaktion nach und halten sie für eine wichtige Methode zur Differentialdiagnose der Abdominaltumoren. Da Flüssigkeit aus menschlichen Echinokokkenzysten schwer zu beschaffen ist und zur Komplementbindungsreaktion stets frisch genommen werden muß, empfehlen sie als Antigen die Flüssigkeit aus Zysten von Hammeln oder Ochsen.

2. Nachweis von Antikörpern gegenüber bakteriellen Antigenen.

Was den Nachweis von Antikörpern gegenüber bakteriellen Antigenen anlangt, so sei hier zunächst auf die Erörterungen des allgemeinen Teiles verwiesen, in denen bereits die Frage nach der Natur der die Komplementbindung bedingenden Antikörper diskutiert wurde. Erinnert sei daran, daß eine Divergenz zwischen bakteriolytischem Vermögen und komplementbindender Fähigkeit, wenn man auf dem Standpunkt der Ambozeptortheorie und der Pluralität von Ambozeptoren und Kom-

*) Verwiesen sei auf die Untersuchungen von Sanfelice über den Nachweis von Blastomycetenantikörpern mittels Komplementbindung (vgl. hierzu auch Malvoz).

plementen steht, eine scheinbare sein kann und nicht notwendig auf eine Verschiedenheit der lytischen und nur komplementbindenden Ambozeptoren bezogen werden muß. Theoretisch ist die Frage vorläufig kaum zu entscheiden. Was die praktischen Ergebnisse anlangt, so ist ja tatsächlich von einigen Autoren (NEUFELD und seine Mitarbeiter, sowie MORESCHI) unter den gewählten Versuchsbedingungen ein Mangel des Parallelismus zwischen bakteriolytischem Titre und komplementbindendem Vermögen angegeben worden, so daß NEUFELD und HÄNDEL sich überhaupt veranlaßt sahen, die komplementbindenden Antikörper von den Ambozeptoren als »BORDETsche Antikörper« streng zu unterscheiden. Wenn hingegen in den Untersuchungen anderer Autoren oft auch eine weitgehende Übereinstimmung (WASSERMANN und LEUCHS u. a.) zwischen bakteriolytischem Titre und komplementbindendem Vermögen festgestellt werden konnte, so spielt diese Frage für die Anwendung der Komplementbindung zur Serodiagnose von Infektionskrankheiten keine entscheidende Rolle. Bei der Auffindung von Antikörpern zu diagnostischen Zwecken handelt es sich ja nur um den Nachweis, daß überhaupt eine Infektion mit dem betreffenden Erreger stattgefunden hat, die zur Entstehung von Antistoffen führt, ohne daß es a priori von Belang ist, ob die gebildeten Antikörper Heilstoffe sind oder nicht.

Von praktischer Bedeutung ist diese Frage daher nur, wenn es sich darum handelt, die Komplementbindung zur Wertbestimmung der Sera zu benutzen, also mittels dieser Methode festzustellen, ob Antisera zu therapeutischen Zwecken zu gebrauchen sind oder nicht. In dieser Hinsicht hat sich an die von KOLLE und WASSERMANN empfohlene Heranziehung der Komplementbindung zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums eine längere Diskussion entsponnen, über deren wesentlichen Inhalt schon an früherer Stelle berichtet worden ist. Jedenfalls hat sich aus den Arbeiten der WASSERMANNschen Schule, sowie aus denjenigen des KOLLEschen Instituts ergeben, daß die Komplementbindungsmethode in exakter Weise eine quantitative Austitrierung der Heilsera gestattet.

Für die quantitative Bestimmung der komplementbindenden Kraft des Serums sind von theoretischen Gesichtspunkten aus zwei Wege gangbar: einmal die Bestimmung der minimalen Serummenge, welche im Verein mit einer konstanten Antigenmenge noch Komplementbindung bewirkt, dann aber die Bestimmung der minimalen Antigenmenge, welche mit einer einheitlichen Serummenge noch zur Komplementbindung genügt. Nach den Erfahrungen, welche über die Präzipitation und Komplementbindung durch Antikörper gegenüber tierischen Antigenen vorliegen, ist die Möglichkeit vorhanden, daß der letztere Weg markantere Unterschiede ergibt. Jedoch dürften eingehende analytische Versuche über diese Frage noch ausstehen. Immerhin deuten die von ENGEL und BAUER vorgenommenen Titrierungen des Antituberkulingehaltes unter Bestimmung der minimalen, noch zur Komplementbindung geeigneten Tuberkulinmenge auf Vorteile dieses Verfahrens hin.

Besonders seit der Einführung der Bakterienextrakte für die Untersuchung mittels Komplementbindung durch WASSERMANN und BRUCK ist nun diese Methode von zahlreichen Untersuchern zum Nachweis von Antikörpern im infizierten oder erkrankten Organismus herangezogen worden. Es würde den Rahmen dieser Abhandlung wohl überschreiten, wenn wir über die zahlreichen Arbeiten, welche in dieser Hinsicht existieren, in extenso referieren wollten. Wir werden uns daher be-

gnügen, die wichtigsten Angaben im folgenden anzuführen und das reichhaltige Material nach den Erfahrungen mit den einzelnen Infektionserregern zu ordnen.

Typhus und Paratyphus: BORDET und GENGOU wiesen als erste komplementbindende Antikörper gegen Typhusbazillen im Serum von immunisierten Meerschweinchen, sowie im Serum zweier Typhusrekonvaleszenten nach. Diese Befunde wurden bald von WIDAL und LE SOURD an immunisierten Tieren sowie bei Typhusrekonvaleszenten und von LE SOURD, der die Komplementbindung zu klinisch-diagnostischen Zwecken bei Typhösen verwandte, bestätigt. Unter 61 Typhusfällen konnten von LE SOURD bei 58 Antikörper mittels Komplementbindung im Blutserum nachgewiesen werden (vgl. auch GEORGIEWSKY). MORESCHI erhielt mit der BORDET-GENGOUschen Methode Komplementbindung bei mit Typhus und Paratyphus infizierten Kaninchen, doch gelang ihm im Gegensatz zu den obigen Autoren nicht der Nachweis von Antikörpern im Menschenserum nach aktiver Immunisierung (vgl. auch FASSIN).

In den neueren Arbeiten wird fast ausschließlich die WASSERMANN-BRUCKsche Methode der Verwendung von Bakterienextrakten zur Komplementbindung benutzt. Mit dem Nachweis von Antikörpern bei experimentell infizierten Tieren beschäftigen sich im wesentlichen die Arbeiten von WASSERMANN und BRUCK, MORESCHI, RASKIN, LEUCHS, SACQUÉPÉE, POSNER, ALTMANN (siehe auch BALLNER und REIBMAYR, van LOGHEM), die durchweg zu positiven Resultaten gelangen und in Übereinstimmung mit den Resultaten des WASSERMANNschen Laboratoriums die hohe Spezifität der Methode dartun. Von Interesse sind auch die Versuche LEVAS, welche eine schädigende Wirkung des Nikotins auf die Produktion komplementbindender Typhusantikörper dartun, während die Bildung der letzteren durch Alkohol und Adrenalin nicht beeinflußt wird.

Zu klinisch-diagnostischen Zwecken bei Menschen wurde die WASSERMANN-BRUCKsche Methode von HIRSCHFELD verwandt, der bei 15 Typhuspatienten regelmäßig Komplementbindung fand, die sogar in 2 Fällen früher vorhanden war, als die Agglutination. Während MORESCHI auch bei Verwendung von Extrakten als Antigen im Menschenserum der Nachweis von Antikörpern nicht gelang, bestätigen LEUCHS und SCHÖNE, POSNER, ZUPNIK und SPÄT, sowie ALTMANN (siehe auch KENTZLER und KIRÁLYFI) die HIRSCHFELDschen Angaben (siehe dagegen NEUFELD und HÜNE). POSNER, sowie ZUPNIK und SPÄT finden ebenfalls in einigen Fällen früher Komplementbindung als Agglutination. SCHÖNE konnte auch bei klinisch gesunden Typhusbazillenträgern komplementbindende Antikörper nachweisen. SHIMODAIRA berichtet über den Nachweis von komplementbindenden Antikörpern im Stauungsödem immunisierter Tiere.

Coli und Proteus. Positive Resultate erzielten BORDET und GENGOU.

Tuberkelbazillen und säurefeste Bazillen: Tuberkulose Antikörper wurden bereits von BORDET und GENGOU mittels Komplementbindung nachgewiesen*). Ihre Untersuchungen beziehen sich auf die

*) HAENTJENS benutzt das Ausbleiben der Phagozytose als Indikator für das Zustandekommen von Komplementbindung durch Vermittelung von Tuberkuloseantikörpern.

Sera von Meerschweinchen, die mit Hühnertuberkelbazillen immunisiert waren. Die derart erhaltenen Immunsera bewirkten sowohl mit Hühner- als auch mit Menschentuberkelbazillen Komplementbindung. Dagegen konnten die gleichen Autoren bei den mit lebenden Menschentuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen keine komplementbindenden Antikörper nachweisen, während ihnen dies bei Immunisierung mit abgetöteten menschlichen Tuberkelbazillen gelang. Die Angaben BORDETS und GENGOUS erfuhren eine prinzipielle Bestätigung von DEMBINSKI und GENGOU (siehe auch CAMUS und PAGNIEZ). Von GENGOU wurden die Untersuchungen auf eine ganze Reihe verschiedener Typen von Tuberkelbazillen und säurefesten Bazillen ausgedehnt, mit dem Ergebnis, daß in den meisten Fällen die Komplementbindung nicht nur bei Verwendung homologer, sondern auch heterologer Bakterienrassen eintrat. Aus neueren Untersuchungen FRITSCHES, der allerdings mit dem WASSERMANN-BRUCKschen Verfahren arbeitete, scheint sich eine höhere Spezifität der Methode zu ergeben.

Ganz besondere Anregung erfuhr das Studium der komplementbindenden Tuberkuloseantikörper durch die Arbeiten WASSERMANNS und seiner Mitarbeiter und die von ihm eingeführte Methode. Haben die vor WASSERMANN erschienenen Arbeiten sich im wesentlichen mit dem Nachweis von Antikörpern bei immunisierten Tieren befaßt, so suchte man nunmehr die Komplementbindungsmethode zu klinisch-diagnostischen Zwecken beim Menschen nutzbar zu machen. WASSERMANN und BRUCK berichteten als erste über den Nachweis von Antituberkulin in tuberkulösen menschlichen Organen sowie im Serum von Kranken, die mit Tuberkulin behandelt waren, während sie das Serum unbehandelter tuberkulöser Menschen frei von Antituberkulin fanden (im Gegensatz dazu konnten sie bei tuberkulösen Rindern und Meerschweinchen auch im Serum zuweilen Antikörper nachweisen).

Auf Grund dieser Befunde haben WASSERMANN und BRUCK eine gedankenreiche Theorie der Tuberkulinwirkung aufgestellt. Nach den Autoren »tritt die spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes ein, weil das Tuberkelbazillenpräparat durch seinen Antikörper in das Gewebe hineingezogen wird und bei diesem Vorgange die gewebseinschmelzenden Kräfte des Organismus an dieser bestimmten Stelle konzentriert werden. Die Abstumpfung tritt ein, weil durch Vorbehandlung mit Tuberkelbazillenpräparaten Antistoffe gegen diese im freien Blute auftreten, welche durch vorheriges Abfangen jene Präparate hindern, in das tuberkulöse Gewebe zu gelangen.« Gegenüber dieser Theorie haben MORGENROTH und RABINOWITSCH theoretische Bedenken geltend gemacht, die sich wesentlich darauf stützen, daß bei der Auffassung der komplementbindenden Antikörper als Ambozeptoren die Wirkung der Komplemente, welche WASSERMANN und BRUCK für die gewebseinschmelzende Kraft verantwortlich machen, auf das zugehörige Antigen, also auf das Tuberkulin und nicht auf die Gewebselemente konzentriert werden müßte.

Übrigens konnten MORGENROTH und RABINOWITSCH ebenso wie WEIL und NAKAYAMA die Anwesenheit von Antituberkulin in tuberkulösen Organen nicht bestätigen. Die genannten Autoren glauben die von WASSERMANN und BRUCK erhobenen Befunde als Summationserscheinungen auffassen zu können, bedingt durch das Zusammenwirken der in den tuberkulösen Organen vorhandenen Bazillenderivate (WEIL und NAKAYAMA) oder der Organextraktbestandteile (MORGENROTH und

Rabinowitsch) mit dem Tuberkulin*). Indes halten Wassermann und und Bruck in einer besonders durch die Arbeit von Weil und Nakayama veranlaßten Erwiderung die von ihnen erhobenen Befunde aufrecht und betonen insbesondere, daß die Art des ihnen gelungenen Nachweises von Antituberkulin im Serum von Tuberkulösen den Summationseinwand völlig ausgeschlossen erscheinen läßt (siehe hierzu auch Citron).

In der Tat ist die von Wassermann und Bruck entdeckte Entstehung des Antituberkulins im Serum von zahlreichen Autoren bestätigt worden. Zunächst stimmen die Angaben von Wassermann und Bruck, Citron und Lüdke darin überein, daß sich zwar auch bei Tuberkulösen an und für sich Antituberkulin im Blutserum finden kann, aber weit häufier bei den Patienten, die mit Tuberkulin behandelt waren. (Vergleiche hierzu die Angaben von Czastka, sowie von Weil und Strauss, die häufiger ein umgekehrtes Verhalten beobachtet haben wollen.)

Was die Tierversuche anlangt, so berichten Christian und Rosenblatt, daß sie weder bei tuberkulösen, noch bei gesunden, mit Tuberkulin immunisierten Meerschweinchen Antituberkulin nachweisen konnten, was ihnen jedoch im Serum von solchen tuberkulösen Meerschweinchen gelang, die mit Tuberkulin behandelt waren. Verwiesen sei hier auch auf die Arbeit von Ruitinga, sowie von Slatineanu und Danielopolu, die auch im Serum von mit Tuberkulin oder Tuberkelbazillen immunisierten Tieren den Nachweis von Antikörpern beschrieben haben.

Was den Antituberkulinnachweis im menschlichen Blutserum anlangt, so glauben Wolff-Eisner und Ascher die Komplementbindung für nicht spezifisch erachten zu müssen, da sie auch bei anderen Infektionskrankheiten (Lues, Typhus, Pneumonie, Cerebrospinalmeningitis) mit Tuberkulin als Antigen Komplementbindung erhielten. Doch ergab sich gerade für den Nachweis des Antituberkulins beim Menschen der spezifische Charakter der Reaktion insbesondere aus den Untersuchungen von Engel und Bauer. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Erwachsenen finden sie bei tuberkulösen Säuglingen und Kindern niemals Antituberkulin im Blute. Dagegen konnten sie durch Immunisierung mit Tuberkulin die Bildung spezifischer Antikörper bei tuberkulösen Kindern bewirken. Beträchtliche Antikörpermengen treten nach Engel und Bauer erst auf, wenn hohe Tuberkulinmengen erreicht werden. Besonders hervorzuheben ist, daß Engel und Bauer die Höhe des Antituberkulingehaltes in der Weise prüften, daß sie 0,2 ccm Blutserums mit absteigenden Tuberkulinmengen mischten. Dabei konnten sie den Antituberkulintitre so hoch treiben, daß noch bei Gegenwart von 0,001 ccm Tuberkulin Komplementbindung eintrat. Hingewiesen sei in diesem Zusammenhange auf die Arbeit von Schlossmann, welcher den großen Nutzen der Kontrolle des Antituberkulingehaltes für die erfolgreiche Tuberkulinbehandlung hervorhebt. Bauer teilt in einer neueren Arbeit mit, daß das Serum nach Vorbehandlung mit Tuberkulin

---

*) Morgenroth und Rabinowitsch haben übrigens die Möglichkeit diskutiert, daß es sich bei den mit Tuberkulin Komplementbindung ergebenden Antikörpern um solche handeln könnte, welche gegen die in der Tuberkulinlösung befindlichen Albumosen gerichtet sind. Demgegenüber betont Citron seine Versuchsergebnisse, nach denen die in Frage stehenden Antikörper auch mit Neutuberkulin, sowie mit künstlichem Tuberkuloseaggressin reagieren.

stärker reagiert, als nach Vorbehandlung mit Bazillenemulsion (bei Verwendung von Tuberkulin als Antigen*).

Im übrigen ist noch von einer großen Reihe von Autoren Antituberkulin bei menschlicher Tuberkulose mittels Komplementbindung nachgewiesen worden. Es seien hier nur die Arbeiten von COHN, WOLFF und MÜHSAM, BERMBACH, LANDMANN, WOLFF-EISNER, SIMON und HANNS, sowie CALMETTE, MASSOL und BRETON genannt. Auch in der Pleuraflüssigkeit kann Antituberkulin vorkommen (CITRON). Nach SLATINEANU und DANIELOPOLU soll dieser Befund sogar häufiger sein als im Serum. BRUCK konnte in einem Falle von Miliartuberkulose erst Tuberkulin, dann Antituberkulin im strömenden Blute nachweisen**).

Meningokokken. Die Komplementbindung bei Verwendung von Meningokokken als Antigen kann insofern als klassisches Beispiel gelten, als diese Bakterienart zum ersten Male zur Demonstration der Komplementbindung mit Bakterienextrakten von WASSERMANN und BRUCK verwendet wurde. Den Arbeiten dieser Autoren schlossen sich diejenigen von KOLLE und WASSERMANN, BRUCK, CITRON, KRUMBEIN und SCHATILOFF, DIEHL an, in denen zugleich der Nachweis geführt wurde, daß die Komplementbindung einerseits zum Auffinden von Meningokokkenantikörpern im Serum und Lumbalflüssigkeit bei Meningitis anwendbar ist, andererseits zu einer Wertbestimmungsmethode der Meningokokkensera benutzt werden kann. Mit dem Nachweis von Meningokokkenantikörpern bei Meningitis cerebrospinalis beschäftigen sich die Arbeiten von COHEN (vgl. hierzu auch die bereits früher erwähnten Arbeiten von KUTSCHER, BLUMENFELD u. a.) und SCHÜRMANN, der in 80 % der untersuchten Fälle sowohl im Serum, als auch in der Lumbalflüssigkeit komplementbindende Antikörper nachwies. In einigen Fällen wurde die Diagnose früher durch die Komplementbindung als durch die bakteriologische Untersuchung gesichert.

Gonokokken: Zum Nachweis von Gonokokkenantikörpern ist die Komplementbindungsreaktion von MÜLLER und OPPENHEIM sowie von BRUCK herangezogen worden. Weitere Untersuchungen über den Nachweis von Gonokokkenantikörpern bei gonorrhoischen Erkrankungen und vorbehandelten Tieren rühren von ALBERRAN und JUNGANO sowie von VANNOD her; verwiesen sei auch hier auf die schon erwähnten Arbeiten von KOLLE und WASSERMANN, KRUMBEIN und SCHATILOFF, TEAGUE und TORREY, BLUMENFELD, welche sich vorwiegend auf die Frage der Spezifität der komplementbindenden Antikörper und die Differenzierung verschiedener Kokkenarten beziehen.

Streptokokken: Zum Nachweis von Antikörpern im Streptokokkenimmunserum und bei Streptokokkeninfektionen wurde die Komplementbindung von BESREDKA und DOPTER, sowie FOIX und MALLEIN benutzt. FOIX und MALLEIN konnten auch bei Scharlach im Gegensatz zu BESREDKA und DOPTER komplementbindende Streptokokkenantikörper

*) Erwähnt sei noch eine kurze Mitteilung von BERTARELLI, der auch bei Vorbehandlung gesunder Menschen mit Tuberkulin das Auftreten von Antituberkulin mittels Komplementbindung nachweisen konnte.

**) Bezüglich der Beziehungen zwischen Antituberkulingehalt des Blutserums und der Reaktionsfähigkeit des Patienten gegenüber den verschiedenen Anaphylaxieproben vergleiche die Arbeiten von CHRISTIAN und ROSENBLATT, CITRON, COHN, CZASTKA, ENGEL und BAUER, LÜDKE, WASSERMANN und BRUCK, WEIL, WEIL und STRAUSS, WOLFF-EISNER u. a.

auffinden*). Der Nachweis von Antikörpern mittels Komplementbindung im Antistreptokokkenserum wird ferner von CIUCA beschrieben und ist auch ALTMANN (noch nicht publizierte Versuche) gelungen.

Dabei ist die Beobachtung von Interesse, daß bei einem und demselben Tiere die erste Blutentnahme ein Serum ergab, welches so stark an und für sich antikomplementär wirkte, daß die Komplementbindungsreaktion nicht gelang, während bei einer später erfolgten Blutentnahme Streptokokkenantikörper ohne weiteres durch die Komplementbindungsmethode nachgewiesen werden konnten. Man dürfte nicht fehl gehen in der Annahme, daß bei dem ersten Aderlaß noch Streptokokkenantigene im Blute kreisten, so daß das Serum bereits an und für sich die für die Komplementbindung erforderlichen Komponenten enthielt, und die Versuche sprechen daher in dem Sinne, daß man dem Zeitpunkt des Aderlasses Aufmerksamkeit zu schenken hat, um einwandfreie Resultate bei der Komplementbindung zu erhalten. Vielleicht dürfte auch eine Kontrolle auf noch vorhandene Antigene, die durch den Nachweis antikomplementärer Wirkung leicht zu führen wäre, für die therapeutische Verwendung der Immunsera von Bedeutung sein.

Über das Mißlingen des Nachweises von komplementbindenden Antikörpern bei Streptokokkenerkrankungen berichtet LEVY: indes wird man in der Beurteilung derartiger negativer Befunde gerade bei der weitgehenden biologischen Verschiedenheit der einzelnen Streptokokkenstämme vorsichtig sein müssen.

Pneumokokken: Über den Nachweis von Antikörpern im RÖMERschen Pneumokokkenserum hat LEVY berichtet, dem es aber ebensowenig wie ZUPNIK und SPÄT gelang, komplementbindende Antikörper bei der Pneumonie aufzufinden.

Keuchhusten: BORDET und GENGOU haben Komplementbindungsversuche mit den von ihnen entdeckten Keuchhustenbazillen angestellt. Es gelang ihnen sowohl in tierischen Immunseris als auch im menschlichen Patientenserum Antikörper nachzuweisen; die Spezifität des Phänomens wurde insbesondere gegenüber Influenzabazillen geprüft. Auch SEIFFERT gelangte bei der Untersuchung von menschlichem Patientenserum zu analogen Ergebnissen, während WOLLSTEIN den Nachweis von Antikörpern im tierischen Immunserum, aber nicht bei Keuchhustenkranken führen konnte.

Cholera: Über Komplementbindungsversuche bei Verwendung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen als Antigen rühren eine größere Anzahl von Arbeiten her, die aber schon bei der Besprechung des Antigennachweises mittels Komplementbindung erörtert wurden. Hier seien noch Untersuchungen von TUSCHINSKY erwähnt, der bei Cholerakranken im Rekonvaleszenzstadium Antikörper, aber nicht regelmäßig, durch Komplementbindung nachweisen konnte. SHIMODAIRA fand bei immunisierten Tieren im Stauungsödem einen geringeren Gehalt an komplementbindenden Antikörpern, als im Blutserum.

Dysenterie: Vgl. hierzu die bereits beim Antigennachweis angeführten Arbeiten, sowie die Untersuchungen von KOLLE, HELLER und DE MESTRAL über das Komplementbindungsvermögen der auf verschiedene Weisen hergestellten Dysenterieimmunsera.

*) Die soeben erschienenen Untersuchungen SCHLEISSNERS bestätigen dies und illustrieren gleichzeitig die Bedeutung der Auswahl geeigneter Streptokokkenstämme.

Rotz: Die Komplementbindungsmethode ist für die Ermittlung der Rotzkrankheit von Schütz und Schubert praktisch verwertet worden. Die Ergebnisse der Autoren waren recht befriedigende, so daß sie die Einführung der Komplementbindung neben der Agglutinationsprobe in die Praxis empfehlen (vgl. hierzu Verfügung des Preußischen Landwirtschaftsministeriums, Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamts 1909, Nr. 9). Gleich günstige Resultate erzielten De Haan, Valenti und Keyser.

Kapselbakterien: Über Komplementbindungsversuche bei Verwendung von Kapselbakterien berichten Bertarelli, sowie Ballner und Reibmayr. Der Nachweis von Antikörpern in Immunseris konnte geführt werden, ohne daß aber die Immunsera eine besondere Spezifität gegenüber den zur Verwendung verwandten Stämmen aufwiesen.

Pest: Komplementbindungsversuche mit Pestbazillen haben Bordet und Gengou beschrieben.

Milzbrand: Auch unter Verwendung von Milzbrandvaccin und Immunserum haben Bordet und Gengou Komplementbindung erhalten.

Rotlauf: Ebenso beschreiben Bordet und Gengou Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Rotlaufbazillen und Immunserum.

Diphtherie: Antikörper gegen Dipthherieantigene fand bereits Lambotte im Serum von Tieren, die mit abgetöteten Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen immunisiert waren, dagegen nicht im Diphtherieheilserum (vgl. auch Cruveilhier). Neuerdings beschreibt Pacchioni den Nachweis von Diphtherieantikörpern im Peritonealexsudat von Meerschweinchen, denen Diphtheriebazillen injiziert worden waren. Der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern im Höchster bakteriziden Diphtherieserum ist Altmann (noch nicht publizierte Versuche) gelungen.

Schweinepest und Schweineseuche: Citron erhielt Komplementbindung mit Schweineseuche- und Schweinepestserum in Verbindung mit Schweineseuchenaggressinen und natürlichen Schweinepestaggressinen vom Kaninchen.

Ulcus molle: Gallia beschreibt den Nachweis von Antikörpern mittels Komplementbindung gegenüben den Ducrey-Unnaschen Bazillen.

Wertbestimmung der Sera mittels Komplementbindung: Über die Benutzung der Komplementbindungsmethode zur Wertbestimmung der Heilsera ist schon an früherer Stelle berichtet worden. Die Frage kam besonders durch die von Kolle und Wassermann ausgearbeitete Methode zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums in Fluß. Die Bedenken, welche von einigen Autoren geäußert wurden, gründen sich besonders auf den Umstand, daß es a priori zweifelhaft erscheinen muß, ob die mittels Komplementbindung nachgewiesenen Antikörper Heilstoffe und insbesondere mit den bakteriolytischen Ambozeptoren identisch sind. Da nach anderen Erfahrungen aus der Antikörperlehre in vielen Fällen ein Parallelismus verschiedener Antikörpertypen wahrzunehmen ist, so kann über die praktische Verwertbarkeit eigentlich nur die Praxis entscheiden. Verwiesen sei auch an dieser Stelle auf die besonders von Engel und Bauer geübte quantitative Bestimmung des Antituberkulingehaltes bei der Tuberkulinbehandlung. Was die Antistreptokokkensera anlangt, so sei noch erwähnt, daß nach Untersuchungen Besredkas Schutzkraft des Serums und Kom-

plementbindungsvermögen nicht parallel gehen (vgl. auch die Untersuchungen von CRUVEILHIER bei Diphtherie).

Nachweis von antitoxischen Antikörpern mittels Komplementbindung: Nach den Untersuchungen von NICOLLE und seinen Mitarbeitern kann man auch unter Verwendung von Bakterientoxinen als Antigenen Komplementbindung erhalten. NICOLLE beschreibt insbesondere die Gegenwart komplementbindender Antikörper bei Tieren, die gegenüber Diphtherie- und Tetanustoxin überempfindlich sind. ARMAND-DELILLE konnte auch im Diphtherie- und Tetanusheilserum komplementbindende Antikörper nachweisen.

Es mag genügen, mit diesen Ausführungen auf die zahlreichen Anwendungsgebiete, welche die Komplementbindungsmethode bereits in der bakteriologischen Serodiagnostik gefunden hat, hinzuweisen. Wenn auch wohl eine Reihe von Angaben der Autoren nicht besonders angeführt werden konnten, so ergibt sich doch aus dem hier kurz erörterten Material bereits der vielseitige Ausblick, der sich durch diese neue Methodik eröffnet und besonders durch die Arbeiten der WASSERMANNschen Schule ein vielversprechender geworden ist. Es ist zu hoffen, daß mit dem Fortschreiten der Methodik auch manche Schwierigkeiten, welche diesem Arbeitsgebiete anhaften, noch überwunden werden können und dadurch die praktische Verwertbarkeit, welche bisher bei der nunmehr zu besprechenden Serodiagnostik der Syphilis im vollsten Maße erreicht ist, eine immer größere wird.

C. „Komplementbindung" bei Verwendung von Organextrakten oder ätiologisch nicht spezifischen Agenzien.

Als WASSERMANN die Verwendbarkeit von Bakterienextrakten für die Komplementbindung erwiesen hatte, stellte er sich die schwierige und umfangreiche Aufgabe, die Komplementbindung auch zur biologischen Diagnostik solcher Infektionskrankheiten, deren Erreger unbekannt oder nicht in Reinkultur zu gewinnen waren, zu verwenden. Er ging dabei von dem Gedanken aus, daß sich in den Extrakten aus den Organen der an bestimmten Infektionen zugrunde gegangenen Individuen auch antigenartige Bestandteile der ätiologisch in Betracht kommenden Erreger befinden müßten, man daher durch Verwendung derartiger Organextrakte auch spezifische Antikörper mittels Komplementbindung nachweisen und umgekehrt mittels eines durch Immunisieren mit den Organextrakten gewonnenen Antiserums auch die Antigene der Krankheitserreger auffinden könnte. Besonders die letztere Medothik ist eine komplizierte, weil bei der Immunisierung mit Organextrakten naturgemäß neben Antikörpern der bakteriellen Antigene auch Antikörper der normalen Organbestandteile entstehen können. Wenn man dazu noch die allgemeinen Schwierigkeiten der Beurteilung berücksichtigt, welche durch das Arbeiten mit den ein Gemisch der verschiederartigsten Stoffe darstellenden Organextrakten bedingt sind, so muß man den großartigen Erfolg, welche gerade diese von WASSERMANN inaugurierte Arbeitsrichtung durch die Entdeckung der Serodiagnostik der Syphilis erzielt hat, mit um so größerer Befriedigung anerkennen. Die Sero-

diagnostik der Syphilis bildet den wesentlichen Teil der in diesem Kapitel zu besprechenden Reaktionen. Der breiteste Raum dieses Abschnittes wird daher dieser Methode gewidmet werden, während am Schluß die übrigen Komplementbindungsreaktionen, welche nicht mit reinen Antigenen arbeiten, noch kurz berücksichtigt werden sollen.

1. Die Serodiagnostik der Syphilis.
(Wassermannsche Reaktion.)

Die Basis der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis bildet die im Jahre 1906 erschienene Arbeit von Wassermann, A. Neisser und Bruck. Die Autoren hatten Immunsera durch Immunisieren von Affen mit syphilitischem Material hergestellt und konnten durch Zusammenwirken dieses Immunserums mit Extrakten aus syphilitischen Organen Komplementbindung erzielen. Die wesentlichen Befunde sind in folgenden Sätzen zusammengefaßt:

»1. Das mit syphilitischem Material hergestellte Affenimmunserum wirkt gleichzeitig und in gleichem Maße auf syphilitisches Material von Mensch und Affe, gleichgültig, ob zur Vorbehandlung nur menschliches oder nur Affenmaterial verwendet worden war.

2. Das mit syphilitischem Material hergestellte Immunserum vom Affen wirkt nur auf syphilitisches Material von Mensch und Affe, nicht aber auf Körpersubstanzen von nichtsyphilitischen Menschen oder Affen.

3. Normales Affenserum wirkt weder auf Material von syphilitischen Menschen noch Affen.«

Mit diesen Feststellungen waren die Grundlagen einer serodiagnostischen Reaktion auf Syphilis geschaffen. Wassermann, Neisser und Bruck haben bereits in ihrer ersten Arbeit die praktische Bedeutung der von ihnen erhobenen Befunde und das sich ohne weiteres ergebende Arbeitsprogramm klar auseinandergesetzt, die Verwertbarkeit der Methode zum Nachweis syphilitischer Stoffe oder Antikörper im kreisenden Blute Lueskranker angeführt und berichtet, daß ihnen dieser Nachweis bereits in einigen Fällen gelungen sei. Nach ersten bestätigenden Untersuchungen Detres folgten dann einerseits die grundlegende Arbeit von Wassermann und Plaut, in welcher der Nachweis geführt wurde, daß die Lumbalflüssigkeit der an progressiver Paralyse leidenden Patienten in 80% der Fälle mit den aus syphilitischen Organen hergestellten Extrakten durch Komplementbindung reagiert, eine Tatsache, die sehr bald von Marie und Levaditi, sowie von Morgenroth und Stertz vollinhaltlich bestätigt werden konnte, andererseits die diagnostischen Gewebs- und Blutuntersuchungen von A. Neisser, Bruck und Schucht. Um die Übertragung der Reaktion auf die Zwecke der inneren Klinik und ihre erste Erprobung an einem großen allgemeinen Material hat sich dann besonders Citron verdient gemacht.

a) Das Wesen der Wassermannschen Syphilisreaktion.

Im Gegensatz zu der heute wohl allgemein anerkannten großen praktischen Bedeutung und Zuverlässigkeit der Syphilisreaktion steht die mangelhafte Klarheit, welche auch jetzt noch über ihr Wesen herrscht.

Der ursprünglich von Wassermann und Plaut benutzte Vorgang, der als die klassische Versuchsanordnung gelten kann, bestand darin, daß das Blutserum oder die Lumbalflüssigkeit der zu untersuchenden Individuen mit dem in Karbolkochsalzlösung hergestellten Extrakte aus syphilitischen Organen gemischt wurde. Serum bzw. Lumbalflüssigkeit entsprachen also dem Antikörper, Organextrakt dem Antigen. Da zudem die Reaktion in den gleichzeitig unter Verwendung eines entsprechenden Extrakes aus normalen Organen angestellten Kontrollversuchen negativ ausfiel, so bestand eine weitgehende formale Analogie mit denjenigen Verhältnissen, welche bei der Komplementbindung durch das Zusammenwirken von isolierten spezifischen Antigenen und Antiserum interferieren. Es war natürlich, daß man zunächst, dem sich aus den allgemeinen Erfahrungen über Komplementbindung ergebenden Gedankengang folgend, die Befunde in der Weise deutete, daß man in den Extrakten syphilitischer Organe das Vorhandensein von spezifisch syphilitischen Antigenen, in dem Blutserum und in der Spinalflüssigkeit der Syphilitiker oder Paralytiker die Gegenwart der korrespondierenden komplementbindenden Antikörper supponierte. Diese ursprüngliche Auffassung erwies sich als revisionsbedürftig, als kurz hintereinander von Marie und Levaditi, Landsteiner, Müller, Pötzl, Weil, L. Michaelis, Kraus und Volk, Weygandt, Plaut u. a. Befunde mitgeteilt wurden, daß man die gleiche Reaktion mit dem Blutserum oder der Lumbalflüssigkeit von syphilitisch Infizierten auch durch Verwendung der Extrakte nicht syphilitischer Organe erhalten kann, und zwar konnten Marie und Levaditi, sowie Michaelis dies bei Verwendung normaler Lebern, Landsteiner und seine Mitarbeiter bei Verwendung von Condylomata acuminata, Weil unter Benutzung von Extrakten aus Tumoren erweisen. Allerdings mußten erheblich größere Mengen von normalen Leberextrakten für die Reaktion zur Verwendung gelangen, wie sich dies übereinstimmend aus den Untersuchungen von Marie und Levaditi, sowie von Michaelis ergab.

Bei dieser Sachlage waren aber Zweifel berechtigt, ob die Reaktion in der Tat durch das Zusammenwirken eines von dem Syphiliserreger abstammenden Antigens mit dem spezifischen Antikörper zustande kommt. Immerhin ließ der große quantitative Unterschied zwischen Extrakten aus normalen und syphilitischen Organen vermuten, daß wenigstens eine erhebliche Komponente der Reaktion durch spezifisch syphilitische Antigene veranlaßt wird. Von diesem Gesichtspunkte aus mußte man annehmen, daß das syphilitische Serum sich von dem normalen auf zweierlei Art unterscheide; einmal durch seinen Gehalt an Antikörpern der spezifisch syphilitischen Antigene, dann aber durch die Gegenwart von Stoffen, welche mit Bestandteilen der normalen Organe reagieren, und welche man wohl anfänglich im Sinne einer durch Autoimmunisierung entstandenen Antikörperbildung deuten konnte. Dieser dualistischen Anschauung hat man längere Zeit hindurch Rechnung getragen, und als folgerichtige Konsequenz hieraus ergab sich die besonders von der Wassermannschen Schule aufgestellte Forderung, die Reaktion unter Wahrung bestimmter quantitativer Verhältnisse nur dann als positiv anzusprechen, wenn eine antikomplementäre Wirkung mit dem syphilitischen, aber nicht mit einem normalen Organextrakt erzielt wurde.

Die weitere Forschung hat es jedoch zum mindesten zweifelhaft erscheinen lassen, ob bei der Wassermannschen Reaktion überhaupt eine spezifische Bindung zwischen einem von dem Syphiliserrger abstammen-

den Antigen mit einem Antikörper interferiert. Den in theoretischer und praktischer Hinsicht zugleich wichtigsten Fortschritt bedeutete es, als Wassermann berichten konnte, daß es in seinem Laboratorium Porges und G. Meier gelungen sei, aus den Organextrakten die wirksamen Stoffe mit Alkohol zu extrahieren, eine Tatsache, die gleichzeitig durch die unabhängigen von Landsteiner, Müller und Poetzl, sowie von Levaditi und Yamanouchi mitgeteilten Befunde eine vollinhaltliche Bestätigung fand. Durch Alkoholextraktion gelang es aber, nicht nur aus syphilitischen, sondern auch aus normalen Organen zur Reaktion geeignete Lösungen zu erhalten, ja sogar, wie dies Landsteiner bereits für die Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung gefunden hatte, auch aus tierischen Organen, und insbesondere aus Meerschweinchenherzen.

Durch diesen mit Sicherheit nachgewiesenen Umstand der Alkohollöslichkeit der in den Organextrakten enthaltenen wirksamen Stoffe ist allerdings gegen ihre Antigennatur noch nichts ausgesagt. Denn man muß immerhin an die Möglichkeit denken, daß auch echte Antigene alkohollöslich sind, besonders wenn man die von Levaditi und Mutermilch mitgeteilten Befunde berücksichtigt, nach denen die bei der spezifischen Komplementbindung interferierenden Choleraantigene alkohollöslich sein sollen. Dagegen spricht die Tatsache, daß man auch aus nicht syphilitischen Organen, ja sogar aus tierischen durch Alkoholextraktion gut wirksame Extrakte erhält, zum mindesten gegen die Auffassung der Antigene als spezifisch syphilitische. Andererseits deutet bereits die Tatsache der Alkohollöslichkeit mit Nachdruck darauf hin, daß die wirksamen Organkomponenten in die Reihe der Lipoide gehören, eine Schlußfolgerung, die von den Entdeckern dieses wichtigen Umstandes auch ohne weiteres gezogen wurde. Dabei ist aber besonders zu bemerken, daß man bei Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung aus syphilitischen Organen weitaus bessere Extrakte erhält, als aus normalen. Schatiloff und Isabolinsky haben in einer neueren Arbeit die Wirksamkeit der verschiedenen Alkoholextrakte in besonders zahlreicher Variation vergleichend geprüft (vgl. hierzu auch Bruck und Stern, M'Kenzie, Noguchi u. a.). Dabei erwiesen sich auch bei Verwendung von Alkoholextrakten diejenigen aus syphilitischen Lebern als am stärksten wirksam.

Extrakte aus Meerschweinchenherzen gaben fast gleichwertige Resultate; Extrakte aus Meerschweinchenlebern zeigten eine geringere Wirksamkeit, während Niere und Milz am schwächsten wirkten. Bei Kaninchen zeigten Leberextrakte eine bessere Wirkung als Extrakte von Herz, Niere und Milz, die aber immerhin viel geringer war, als diejenige der Meerschweinherzextrakte. Weniger gut waren Extrakte aus Rinderherzen; bei Katzen erwiesen sich Nierenextrakte am wirksamsten, bei Verwendung normaler menschlicher Organe Leberextrakte. Was Bakterienextrakte, über deren Wirksamkeit bereits G. Meier (vgl. Porges und Meier) berichtet hatte, anlangt, so gaben die Extrakte von Choleravibrionen, Dysenteriebakterien und Tuberkelbazillen in großen Dosen eine positive Reaktion, gegenüber einem bestimmten Serum sogar fast alle benutzten Bakterienextrakte auch in kleinen Mengen. Alkoholische Extrakte aus Pflanzen erwiesen sich unwirksam.

Man muß also den Schluß ziehen, daß die bei der Reaktion wirksamen Stoffe der Extraktkomponente im allgemeinen normale lipoidartige Organbestandteile, eventuell auch Lipoid-Eiweißverbindungen

bindungen (Wassermann) darstellen. Die stärkere Wirksamkeit der Extrakte aus syphilitischen Organen, insbesondere der wässerigen, läßt an die Möglichkeit denken, daß in den syphilitischen Extrakten daneben noch eine zweite für Syphilis spezifische Komponente vorhanden ist, wofür besonders die aus dem Wassermannschen Laboratorium und durch Citron mitgeteilten Befunde, nach denen der wässerige syphilitische Extrakt das feinste Reagens darstellt, sprechen würden*). Notwendig erscheint uns diese Annahme nicht. Denn, da auch zwischen nicht syphilitischen Organextrakten verschiedener Provinienz quantitative Unterschiede bestehen, so kann die besondere Brauchbarkeit der syphilitischen Extrakte gleichfalls der Ausdruck eines quantitativen Unterschiedes sein. Dazu kommt, daß, wie im folgenden noch zu besprechen sein wird, die wirksame Organkomponente aller Wahrscheinlichkeit nach nicht eine einheitliche Substanz, sondern ein Gemisch verschiedener Stoffe ist. Man dürfte also mit der Annahme auskommen, daß die Überlegenheit der syphilitischen Extrakte durch besonders günstige Verhältnisse von Speicherung, quantitativer Zusammensetzung oder physikalischer Beschaffenheit der für die Reaktion erforderlichen Stoffe verursacht ist. Da indessen vorläufig in dieser Hinsicht ein endgültiger Entscheid nicht möglich erscheint, so wird man die von Wassermann vertretene Ansicht im Auge behalten müssen, daß möglicherweise in den Extrakten aus syphilitischen Organen neben nicht spezifischen Lipoiden geringe Mengen spezifischer Komponenten (Lipoid-Eiweißverbindungen) vorhanden sind, welche die Verwendung syphilitischer Organextrakte zuverlässiger erscheinen lassen müssen**).

In diesem Sinne sind auch Händel und Schultz die von ihnen erhobenen Befunde zu deuten geneigt, nach denen mit syphilitischen Extrakten Scharlachsera nur in vereinzelten Fällen eine Reaktion gaben, während mit einem aus der Leber eines Scharlachkranken hergestellten Extrakt die Mehrzahl der Scharlachsera, aber nur ein Teil der Luessera positiv reagierten.

Jedenfalls wird man den überwiegenden Teil der bei der Syphilisreaktion zur Wirkung gelangenden Komponenten der Organextrakte sowohl auf Grund der sich ergebenden theoretischen Erwägungen, als auch nach den praktischen Ergebnissen auf normale Organbestandteile zurückführen müssen. Durch die Entdeckung der Alkohollöslichkeit dieser Stoffe war der Boden zu ihrer chemischen Analyse geebnet, und da man naturgemäß an die Lipoide denken mußte, so wurden sehr bald eine Reihe der in diese Klasse gehörigen Chemikalien auf ihr Verhalten gegenüber dem Serum von Syphilitikern geprüft. Von Wassermann, Porges und Meier wurde zuerst das Lezithin herangezogen, und diese Autoren konnten in der Tat nachweisen, daß das Serum von Syphilitikern, mit Lezithinemulsionen vermischt, antikomplementäre Wirkungen ausübt. War damit die Möglichkeit, reine Stoffe der Chemie an Stelle der Organextrakte zu verwenden, erwiesen, so zeigte es sich doch bereits in der Arbeit von Porges und Meier, als auch bei weiteren Er-

*) Vgl. hierzu auch die soeben erschienene Monographie von Plaut (vgl. auch F. Lesser).

**) Für die Praxis erachtet jedoch neuerdings auch das Wassermannsche Laboratorium (vgl. R. Bauer und G. Meier) die alkoholischen Extrakte aus normalen Organen als gleichwertig, bei zweifelhaften Fällen aber und insbesondere bei der Entscheidung wissenschaftlicher Fragen hält es den wässerigen syphilitischen Extrakt für überlegen.

fahrungen, daß das Lezithin, besonders in Hinsicht auf die Erfordernisse der Praxis, keinen sehr geeigneten Ersatz für die Organextrakte darstellte. So gelang es z. B. Fleischmann, bei Verwendung von Lezithin und Syphilitikerserum nur eine zeitliche Hemmung der Hämolyse zu erzielen. Als weitere Stoffe, welche die Organextrakte bis zu einem gewissen Grade ersetzen können, wurden dann von Levaditi und Yamanouchi gallensaure Alkalien, von Fleischmann Cholesterin und Vaselin, von Sachs und Altmann ölsaures Natron angegeben. An die gallensauren Alkalien, sowie an die Seifen konnte man denken, da sich die in Alkohol löslichen Bestandteile der Organextrakte weder durch Äther (Levaditi und Yamanouchi) noch durch Petroläther (Weil und Braun) extrahieren ließen*). Allerdings deuten andererseits die von Gross und Volk mitgeteilten Befunde auch auf Ätherlöslichkeit der wirksamen Lipoide hin (vgl. auch Noguchi). Nach den Untersuchungen von Sachs und Altmann erwiesen sich Seifen (oleinsaures Natrium) als besonders geeignet für die Syphilisreaktion, und für die Beteiligung der Seifen spricht auch der von Beneke mitgeteilte Befund, nach dem gerade die Lebern syphilitischer Neugeborener durch einen besonders hohen Seifengehalt ausgezeichnet sind. Jedoch hat sich bisher keine der genannten Substanzen für die Anstellung der Syphilisreaktion bewährt.

Die erwähnten Angaben müssen es aber doch in höchstem Maße wahrscheinlich erscheinen lassen, daß es möglich ist, die Organextrakte bei der Syphilisreaktion durch Chemikalien zu ersetzen, und der weitere Fortschritt auf dem eingeschlagenen Wege mußte nicht nur in theoretischer Hinsicht, sondern auch in bezug auf die Praxis der Reaktion wünschenswert erscheinen. Denn es hat sich gerade in letzter Zeit gezeigt, daß auch die einzelnen Organextrakte verschiedener Provenienz nicht gleichwertig sind, so daß gerade für die Praxis ein vollwertiger, einheitlich herzustellender Ersatz der Organextrakte das wichtigste Erfordernis bildet.

Nun ist es bereits bemerkenswert, daß von verschiedenen Untersuchern unter Verwendung desselben Präparates, z. B. des Lezithins, verschiedene Ergebnisse erzielt wurden. Man wird dafür einerseits die verschiedene Beschaffenheit der käuflichen Lezithinpräparate, denen zudem Seifenbeimengungen anhaften können, verantwortlich zu machen haben**), dann aber auch ganz besonders die Herstellungsweise der Lezithinemulsionen. In letzterer Hinsicht dürften die Untersuchungen von Sachs und Rondoni ein besonderes Interesse beanspruchen. Diese Autoren haben nämlich zunächst an Organextrakten festgestellt, daß bereits scheinbar geringfügige Unterschiede in der Herstellungsart eine wesentliche Rolle spielen.

Benutzt man einen alkoholischen Organextrakt als Stammlösung und verdünnt diesen etwa fünffach mit physiologischer Kochsalzlösung, so unterscheiden sich die Verdünnungen bereits äußerlich, je nachdem man in die Kochsalzlösung den alkoholischen Extrakt schnell mittels Pipette durchbläst oder zu der abgemessenen Extraktmenge das gleiche Quantum physiologischer Koch-

---

*) Nach Noguchi besitzen auch in Azeton lösliche Lipoide der Organextrakte starke Wirkung.

**) Noguchi scheint mit unreinen Lezithinpräparaten die besten Resultate erhalten zu haben.

salzlösung tropfenweise zufließen läßt. Im ersteren Falle der raschen Verdünnung erhält man eine ziemlich klare, nur schwach opaleszierende Lösung, während man bei dem zweiten Vorgehen, der fraktionierten Verdünnung, mehr oder weniger stark milchig getrübte Emulsionen erhält. Diese verschieden hergestellten Extraktverdünnungen verhalten sich nun auch bei der Syphilisreaktion verschieden, indem die fraktioniert hergestellten eine ungleich stärkere Komplementbindung geben, als die durch rasches Mischen erhaltenen Verdünnungen. Diese von Sachs und Rodoni festgestellte Tatsache ist neuerdings durch Browning und M'Kenzie bestätigt worden.

Für die Versuche mit Chemikalien ergibt sich daraus, daß die Herstellungsart der Emulsionen von großer Bedeutung ist, und daß es einen Unterschied bedingen dürfte, ob man z. B. Lezithin etwa direkt in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmt oder eine alkoholische Stammlösung bereitet, die man erst zum Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Ein weiterer Umstand, welcher bei den bisher genannten Chemikalien (Lezithin, gallensaure Salze, Seifen) eine Schwierigkeit der Anwendung bildet, ist der, daß die Reaktionsbreite dieser Stoffe im allgemeinen eine sehr geringe ist, indem bei relativ geringer Vergrößerung der für die Reaktion geeigneten Mengen bereits eine antikomplementäre Wirkung auch ohne Zusatz des menschlichen Serums resultiert, oder auch die für die Reaktion in Betracht kommenden Lipoidmengen an und für sich hämolytisch wirken.

Die Kenntnis der Lipoide in bezug auf ihre hämolytische Funktion und ihr antikomplementäres Verhalten ist für die Wassermannsche Reaktion theoretisch und methodisch von größter Wichtigkeit. Daß auch Organextrakte hämolytisch wirken können, und zwar durch ihren Gehalt an lipoidartigen Stoffen, ist seit den Untersuchungen von Korschun und Morgenroth von zahlreichen Autoren eingehend analysiert worden*). Ebenso wie Organextrakte wirken bekanntlich auch die isolierten Lipoide (Lezithin, Seifen, gallensaure Salze usw.) hämolytisch. Es scheint nun eine allgemeine Regel zu sein, daß die Lipoide in denjenigen Dosen, in welchen sie hämolytisch wirken, gleichzeitig eine antikomplementäre Wirkung entfalten (Levaditi und Yamanouchi, Sachs und Altmann, Porges und Meier, Neufld und Händel). Dasselbe gilt für die Organextrakte, wie Bauer gezeigt hat, nach welchem ein Parallelismus zwischen hämolytischer Kraft und Wirksamkeit der Organextrakte bei der Wassermannschen Syphilisreaktion besteht. Die hämolytische Wirkung der Extrakte und Lipoide wird dabei durch den Serumzusatz aufgehoben, wie dies bereits Korschun und Morgenroth für die Organextrakte, sowie Noguchi und von Liebermann für die Seifenhämolyse gezeigt haben. Methodisch ergibt sich daraus, die Extraktmengen zur Ausführung der Wassermannschen Reaktion so zu wählen, daß sie an und für sich nach Zusatz des komplettierenden Meerschweinchenserums nicht hämolytisch wirken und ebensowenig eine antikomplementäre Funktion entfalten. Für die Analyse der wirksamen Extraktstoffe und die Synthese eines Ersatzes der Organextrakte ist von Wichtigkeit, daß die hämolytische Wirkung der Lipoide durch verschiedene Faktoren beeinflußt wird. Nach M. Friedemann und F. Sachs

*) Bezüglich der Literatur über diesen Gegenstand sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von Sachs und Porges im 2. Bande des Handbuches von Kraus und Levaditi, sowie auf die neuere eingehende Arbeit von Friedemann verwiesen.

wird die Seifenhämolyse durch Säure verstärkt. H. SACHS und RONDONI konnten dies bestätigen und fanden ebenso eine Abschwächung der hämolytischen Wirkung von Seife, Ölsäure und Lezithin durch Alkalizusatz. Besonders eklatant erwies sich diesen Autoren der gleichsinnige Einfluß der Reaktion auf die hämolytische Kraft der Organextrakte. Durch F. SACHS ist bekannt, daß Lezithin die Seifenhämolyse hemmt. Alkohol verstärkt die hämolytische Wirkung des Trioleins (ARRHENIUS) und diejenige anderer Lipoide (SACHS und RONDONI). Im allgemeinen hat sich gezeigt, daß mit der Verstärkung der hämolytischen Wirkung auch eine Erhöhung der Fähigkeit mit syphilitischen Seris antikomplementär zu wirken, verbunden ist und umgekehrt.

Aus den vorangehenden Ausführungen ergeben sich in gleicher Weise die Forderungen, die man an ein für die Syphilisreaktion brauchbares Organextrakt und ein künstliches Ersatzgemisch stellen muß. Das Wesentliche ist, daß das Reagens eine möglichst große Reaktionsbreite hat, d. h., daß dasjenige Multiplum der mit Syphilitikerserum antikomplementär wirkenden Menge, welches bereits ohne Zusatz von menschlichem Serum hämolytisch oder antikomplementär wirkt, ein möglichst großes ist. In dieser Beziehung sind eben die oben genannten, zum Ersatz der Organextrakte angegebenen Chemikalien mehr oder weniger ungeeignet, da die Reaktionsbreite eine sehr geringe ist, bei manchen Stoffen offenbar so gering, daß sie bei nicht genügend feiner Abstufung der Mengen dem Nachweise entgehen kann. SACHS und RONDONI konnten nun zeigen, daß durch Kombination mehrerer Lipoide die Reaktionsbreite eine erheblich größere wird. Durch geeignete Mischungen von Lezithin und Seife gelang es, in Bestätigung der Angaben von F. SACHS die Seifenhämolyse zu reduzieren; was aber für die Frage der WASSERMANNschen Reaktion von wesentlicher Bedeutung ist, ist der Umstand, daß durch den Lezithinzusatz auch die antikomplementäre Wirkung des oleinsauren Natrons vermindert wird, während die Reaktionsfähigkeit bei Zusatz von Syphilitikerserum ganz erheblich erhöht ist. Hierbei handelt es sich nicht um Summationserscheinungen, vielmehr um eine gegenseitige Beeinflussung der Stoffe in den Gemischen. Es scheint dadurch erwiesen zu sein, daß das wirksame Moment der Organextrakte nicht ein einzelner Stoff ist, sondern eine Kombination verschiedenartiger Agenzien, wie sie besonders günstig offenbar in syphilitischen Organen angenommen werden muß. Der Umstand, daß durch die Mischung von Seife und Lezithin die antikomplementäre Wirkung vermindert, die Fähigkeit, im Verein mit Syphilitikerserum komplementbindend zu wirken, aber erhöht wird, dürfte dafür zu sprechen geeignet sein, daß die antikomplementäre Wirkung der Organextrakte bzw. Lipoide und ihr Verhalten bei der Syphilisreaktion, wenigstens zu einem gewissen Teil, verschiedene Ursachen haben.

SACHS und RONDONI konnten die Wirksamkeit der Seife-Lezithingemische durch Ölsäurezusatz verstärken und gelangten zur Herstellung eines Gemisches, welches sich für die Anstellung der WASSERMANNschen Syphilisreaktion als gut geeignet erwies, wenn es auch die volle Wirkung starker Organextrakte noch nicht erreichte. Die Zusammensetzung dieses Gemisches ist folgende:

2,5 g oleinsaures Natron,
2,5 g Lezithin,
0,75 ccm Oleinsäure,
12,5 ccm destilliertes Wasser (Alkohol ad 1000 ccm).

Es ist anzunehmen, daß man durch variierende Zusammensetzung und Heranziehung weiterer Zusätze die Brauchbarkeit des Gemisches erheblich steigern kann. Da theoretische Anhaltspunkte für die einzuschlagenden Wege vorläufig fehlen und man im wesentlichen empirisch vorgehen muß, so ist die Aufgabe eine schwierige, zumal die Möglichkeit vorliegt, daß in den natürlichen Organextrakten Eiweißbeimengungen (Lipoid-Eiweißverbindungen) die Verhältnisse günstiger gestalten. Jedenfalls dürfte der eingeschlagene Weg, die Kombination verschiedener Lipoide (vgl. hierzu auch MICHELI und BORELLI), aussichtsvoll erscheinen, und die Erkenntnis der gegenseitigen Beeinflussung von Lezithin und Seife bei der Reaktion ist von Bedeutung für das theoretische Verständnis der in den Organextrakten vorhandenen, bei der Reaktion wirkenden Faktoren*).

Für das Verständnis der eigenartigen Reaktionsverhältnisse, mit denen uns WASSERMANNS Entdeckung bekannt gemacht hat, muß natürlich die Kenntnis der im Serum der Syphilitiker vorhandenen wirksamen Stoffe von größter Bedeutung sein. Leider ist unser Wissen in dieser Hinsicht noch ein wenig befriedigendes. Hatte man zuerst angenommen, daß im Serum der Syphilitiker Antikörper gegen spezifische Antigene vorhanden sind, so kann diese Vorstellung naturgemäß heute für alle diejenigen Komplementbindungserscheinungen, welche unter Verwendung nicht syphilitischer Organextrakte oder von Lipoiden bzw. ihren Gemischen entstehen, nicht mehr in Frage kommen. Um Antikörper spezifisch-syphilitischer Antigene kann es sich nur dort handeln, wo syphilitische Organextrakte benutzt werden. Da aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein Parallelismus zwischen dem Ausfall der Reaktion bei Verwendung eines syphilitischen und nicht syphilitischen Reagens besteht, so können echte syphilitische Antikörper nur zu einem geringen Teile interferieren, und da zwar diese von WASSERMANN diskutierte Möglichkeit stets im Auge zu behalten ist, aber vorläufig nicht erwiesen werden kann, müssen wir bei der folgenden Diskussion uns vornehmlich mit der Frage beschäftigen, auf welche Ursachen das charakteristische Verhalten des syphilitischen Blutserums zurückgeführt werden kann, wenn es sich nicht um spezifisch-syphilitische Antikörper handelt.

Im Anschluß an die in seinem Laboratorium entdeckte Lipoidnatur der wirksamen Bestandteile der Organextrakte hat WASSERMANN selbst mit aller Vorsicht das Wesen der Serumreaktion dahin präzisiert, »daß wir dabei die Eigenschaft der Körpersäfte des Syphilitikers, mit gewissen Lipoiden Verbindungen einzugehen, diagnostisch nachweisen«. Aus dieser lipophilen Natur der im Serum vorhandenen reagierenden Stoffe schloß WASSERMANN damals eher auf eine Toxinnatur der wirksamen Serumbestandteile, deren Wirkung in dem Angriff der vital wichtigen lipoidartigen Zellbestandteile bestände.

Es sei darauf hingewiesen, daß ähnlichen Gedankengängen besonders von PERITZ in seinen Studien über die Beziehungen des Lezithins zur Lues, Tabes und Paralyse gefolgt wurde**).

---

*) Nach Fertigstellung des Manuskriptes erschien eine Arbeit von SCHÜRMANN, in der über einen durch Kombination von Lezithin, Natrium glycerinophosphoricum, Milchsäure und vanadinsaurem Ammonium hergestellten künstlichen Extrakt berichtet wird.

**) In diesem Zusammenhange sei auch erwähnt, daß nach den Angaben von PERITZ, ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON, GROSS und VOLK durch Lezithindarreichung die positive Reaktion zum Verschwinden gebracht werden soll.

Wassermann sprach sich damals auch gegen die Annahme aus, daß die wirksamen Serumstoffe Autoantikörper, bedingt durch Freiwerden von Lezithin beim Zellzerfall, darstellen. In der Tat ist es Wassermann und Citron nicht gelungen, durch Immunisieren mit Lipoiden und speziell dem Lezithin Antikörper zu erzeugen, so daß man Wassermann beistimmen muß, daß diese Erklärungsmöglichkeit sehr unwahrscheinlich erscheint. Die Hypothese, daß es sich um eine Bildung von Autoantikörpern handelt, ist besonders von Weil und Braun vertreten worden, wobei sich die Autoren als Ursache der Autoimmunisierung einen weitgehenden Zellzerfall vorstellen. Ein Gewebszerfall findet nun freilich auch bei anderen Krankheiten, als bei Syphilis, und zwar wohl in höherem Maße statt, ohne daß es zur Entwicklung der für die syphilitische Infektion charakteristischen Serumqualität kommt. Nicht sehr wahrscheinlich wird auch die Annahme einer Autoantikörperbildung durch den Umstand, daß die wirksamen Stoffe der Organextrakte alkohollösliche Lipoide sind. Zwar wird man die Bedeutung dieses Arguments nicht überschätzen dürfen. Wenn auch die Möglichkeit, mit reinen Lipoiden zu immunisieren, nach Untersuchungen von Wassermann und Citron nicht besteht, so könnte man daran denken, daß Eiweißkomponenten (Lipoid-Eiweißverbindungen) für die Bildung von Autoantikörpern maßgebend wären. Auch ist ja in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten behauptet worden, daß antigene Stoffe alkohollöslich sein können. Ohne auf diese Frage hier näher einzugehen, sei doch darauf hingewiesen, daß, wenigstens so weit tierische Antigene in Betracht kommen, die alkoholischen Extrakte in bezug auf ihre antigenen Eigenschaften den Kochsalzextrakten nicht unerheblich nachzustehen scheinen. Für die Syphilisreaktion wird aber meist angegeben, daß man aus normalen Organen durch Alkoholextraktion besser wirkende Reagenzien erhält, als durch Extrahieren in physiologischer Kochsalzlösung.

Machen schon die erwähnten Momente die Autoantikörperhypothese nicht sehr wahrscheinlich, so muß ferner das Fehlen jeglicher Artspezifität in bezug auf die alkoholischen Organextrakte zu weiteren Bedenken Anlaß geben. Weil und Braun weisen hier allerdings auf das von Uhlenhuth entdeckte Beispiel des Linseneiweißes hin, dessen antigene Eigenschaften ja, wie bekannt, der Artspezifität entbehren und dafür einen organspezifischen Charakter besitzen. Für die übrigen Organgewebe besteht aber, wenn auch gelegentlich ein Übergreifen zu beobachten ist, eine mehr oder weniger ausgeprägte Artspezifität. Will man annehmen, daß es sich um eine durch Autoimmunisierung erfolgte Antikörperbildung handelt, so könnte man freilich daran denken, daß die Organantigene durch den Einfluß des syphilitischen Virus derart alteriert werden, daß sie neue antigene Eigenschaften annehmen, die für die Veränderung durch das syphilitische Agens spezifisch sind. Die spezifisch-syphilitischen Faktoren würden nach dieser Auffassung ebenso auf die normalen Körperbestandteile einwirken, wie chemische Substitutionen nach Obermayer und Pick auf die Eiweißantigene. Eine derartige Auffassung wird auch von Weil und Braun gestreift. Allerdings würden bei diesem Standpunkt die entstehenden Antikörper nicht Reaktionsprodukte auf den bei zahlreichen anderen Prozessen möglichen Gewebszerfall darstellen, sondern Reaktionsprodukte auf eine für die syphilitische Infektion spezifische Alteration. Diese Annahme würde also mit der klinischen Erfahrung ganz gut übereinstimmen, wenn ihr nicht wiederum die Tatsache entgegenstände, daß das syphilitische Serum

auch mit normalen und tierischen Extrakten reagiert. Dieser Schwierigkeit begegnet eine von CITRON ausgesprochene, in gewisser Hinsicht verwandte Vorstellung.

CITRON hat nämlich die Möglichkeit diskutiert, daß es sich um ambozeptorartige Antikörper handle, welche gegen Lipoide gerichtet sind, aber nicht durch Lipoide ausgelöst werden können. Die Lipoide erhielten nach CITRON vielmehr erst dann die Fähigkeit, Antikörper auszulösen, wenn sie mit gewissen toxischen Substanzen verbunden wären. CITRON vermutet daher als Ursache des Vorhandenseins der reagierenden Serumstoffe bei Syphilis »Toxolipoide«, entstanden durch das Zusammentreten von Lipoiden und dem Syphilisvirus, welche ihrerseits Antikörper erzeugen sollen, die auch auf die einzelne Lipoidkomponente wirken. Jedoch ist die Basis auch dieser Anschauung rein theoretisch-spekulativ und entbehrt der experimentellen Belege. Man sollte ebenso, wie bei der Hypothese von WEIL und BRAUN erwarten, daß man durch Immunisieren mit syphilitischen Organextrakten, die ja die syphilitischen Toxolipoide CITRONS enthalten müßten, die für die Syphilis charakteristischen Serumstoffe erzeugen kann. Nach den Untersuchungen von SCHATILOFF und ISABOLINSKY u. a. trifft dies nicht zu.

Nach alledem scheint uns keine der diskutierten Antikörperhypothesen das Wesen der WASSERMANNschen Syphilisreaktion in befriedigender Weise zu erklären. Der intime Mechanismus des ganzen Vorganges ist vorläufig kaum zu übersehen. Wenn man das Verhalten des Syphilitikerserums als eine Antikörperwirkung auffassen will, so müßte man unseres Erachtens mehr an die Möglichkeit denken, daß die Bildung dieser lipophilen Antikörper nur im syphilitisch infizierten Organismus vor sich geht, daß es sich also nicht um besondere Antigene handelt, sondern um eine besondere, durch das syphilitische Virus bedingte Alteration des Organismus, welche ihn befähigt, auf die Resorption gewisser lipoidartiger Stoffe im Gegensatz zum normalen Organismus mit Antikörperbildung zu reagieren.

Wenn wir nun auch über das Wesen der Serumveränderung nichts sicheres wissen, so existieren doch eine große Reihe von Angaben über das Verhalten der im Syphilitikerserum vorhandenen besonderen Qualität gegenüber gewissen Eingriffen. Die Alkohollöslichkeit der in den Organextrakten vorhandenen Komponente legte den Gedanken nahe, daß es sich auch bei den wirksamen Stoffen des Serums bzw. der Lumbalflüssigkeit um lipoidartige Bestandteile handelte. LEVADITI und YAMANOUCHI haben in der Tat angegeben, daß man die Reaktion auch mit dem Alkoholextrakt der Lumbalflüssigkeit von Paralytikern erhalten kann, eine Angabe, der allerdings widersprochen worden ist. Nach den Untersuchungen von MICHELI und BORELLI, sowie NOGUCHI kann man die wirksamen Stoffe weder aus dem Blutserum noch aus der Spinalflüssigkeit durch Alkohol extrahieren*).

Eine Reihe von Angaben der Autoren sprechen hingegen für die eiweißartige Natur der wirksamen Serumbestandteile. So beschreibt NOGUCHI die Zerstörung des wirksamen Prinzips in Serum und Lumbalflüssigkeit durch Einwirkung von Trypsin und Pepsin in saurer Lösung. Nach NOGUCHI wird ferner die Wirksamkeit der Zerebrospinalflüssigkeit durch Säure oder Alkali zerstört. Auch gelingt es nach dem gleichen Autor, das aktive Prinzip syphilitischer Sera und der Zerebrospinal-

*) PIGHINI sucht dem Cholestearingehalt eine Rolle zuzuschreiben.

flüssigkeit von Paralytikern durch photodynamische Wirkung (Eosin im Sonnenlicht) zu vernichten.

Was die Thermoresistenz der im Blutserum oder in der Spinalflüssigkeit vorhandenen Komponente anlangt, so haben bereits Marie und Levaditi berichtet, daß die Wirksamkeit der Zerebrospinalflüssigkeit bei der Wassermannschen Reaktion durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 70—80° aufgehoben wird; diese Angaben werden von Noguchi bestätigt. Was das Verhalten des Serums beim Erwärmen anlangt, so haben Sachs und Altmann gezeigt, daß die übliche Inaktivierungstemperatur (½stündiges Erhitzen des menschlichen Serums auf 55°) die Reaktionsfähigkeit in der Regel bereits mehr oder weniger herabsetzt. Aktive Sera reagieren meist trotz der durch den Komplementgehalt bedingten Verstärkung der hämolytischen Wirkung stärker; jedoch scheint nach den Angaben von Sachs (vgl. auch Boas) die klinische Spezifität der Reaktion in bezug auf Syphilis bei Verwendung von aktivem Serum zu leiden, indem das aktive Serum auch bei solchen Fällen, in denen jeder Anhaltspunkt für eine vorhandene Syphilisinfektion fehlte, gelegentlich positiv reagierte, während das auf 55° erhitzte nicht die geringste Reaktion gab.

Natürlich ist es möglich, daß man bei geeigneter quantitativer Anordnung durch Verwendung aktiven Serums die Reaktion verfeinern kann, ohne daß sie an klinischer Spezifität leidet. Alle späteren Modifikationen der Reaktion, die als feiner beschrieben wurden, und deren Wesen sich auf die Benutzung der im menschlichen Serum vorhandenen Komplemente, also auf die Verwendung aktiven Serums gründet, stellen eine Heranziehung des von Sachs und Altmann entdeckten Prinzips dar, und es scheint uns diese Erklärung auch für die Deutung der jüngst von Margarete Stern erhobenen Befunde hinreichend zu sein, ohne daß man genötigt ist, mit dieser Autorin den Ersatz des Meerschweinchenkomplements durch das Menschenkomplement für die größere Anzahl positiver Befunde verantwortlich zu machen.

Bei weiterem Erhitzen über 55° nimmt nach Sachs, Micheli und Borelli die Reaktionsfähigkeit des syphilitischen Serums ziemlich rasch sukzessive ab, bei ½stündigem Erhitzen auf 62° ist sie in der Regel gänzlich erloschen.

Der Unterschied zwischen aktivem und inaktiviertem Serum dokumentiert sich nach Sachs auch bei der Verwendung normaler tierischer Blutsera. Unter Verwendung aktiven Rinderserums konnte durch Zusammenwirken mit Organextrakt Komplementbindung erzielt werden, während es mit dem inaktivierten Rinderserum nicht gelang.

Die Untersuchungen von Sachs und Altmann über den Unterschied zwischen aktiven und inaktiven Seris haben jüngst durch Boas eine vollinhaltliche Bestätigung erfahren. Noguchi beschreibt die Inaktivierung bei 70—75° in 20 Minuten. Die Ursache für die Schwächung der Reaktionsfähigkeit durch das übliche Inaktivieren erblicken Sachs und Altmann in einer Änderung der physikalisch-chemischen Serumbeschaffenheit durch das Erhitzen. Es kommen dabei in Betracht eine Erhöhung der Hydroxylionenkonzentration, wie sie durch von Liebermann beim Inaktivieren des Serums nachgewiesen wurde, oder physikalische Alterationen der Eiweißkörper, wie etwa Alkali-Albuminatbildung (Moll).

Es verdient dabei darauf hingewiesen zu werden, daß ein gewisser Parallelismus besteht zwischen der Inaktivierbarkeit des Serums in Hinsicht auf die WASSERMANNsche Reaktion und sonstigen Erfahrungen über die Wirkung des Erhitzens auf die Beziehungen des Serums zu Lipoiden, die wir den Untersuchungen von CALMETTE und KYES verdanken. Wir wissen insbesondere durch KYES, daß das im Blutserum vorhandene und das hämolytische Prinzip des Kobragiftes aktivierende Lezithin in der Regel erst bei Erhitzen auf 62 bis 65° disponibel wird. Nimmt man an, daß es sich hier um die Lockerung einer Lipoid-Eiweißverbindung handelt, so besteht eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Verhalten des Serums bei der WASSERMANNschen Reaktion, deren Zustandekommen ja im Sinne einer Reaktion zwischen Serumbestandteilen und Lipoiden gedeutet wird.

Der Einfluß der Reaktion auf das Zustandekommen der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis ist jedenfalls durch die Untersuchungen von SACHS und ALTMANN erwiesen. Diese Autoren konnten zeigen, daß Salzsäure die Reaktion verstärkt, Alkali im entgegengesetzten Sinne wirkt. Indes gelang es den Autoren nicht, durch einen Säurezusatz bei nicht syphilitischen Seris eine positive Reaktion zu erzielen, woraus sie folgerten, daß das Wesen der Serumveränderung bei Syphilis jedenfalls nicht allein durch eine veränderte Alkaleszenz bedingt sein kann.

Ein Teil der Autoren hat besonders der Untersuchung der Eiweißfraktionen der Sera eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Den Anlaß dazu boten zu einem wesentlichen Teil die verschiedenen Ausflockungsreaktionen, welche Unterschiede im Verhalten syphilitischer und nicht syphilitischer Sera ergeben hatten, und welche schließlich ihren einfachsten Ausdruck in der von KLAUSNER angegebenen Fällungsreaktion bei Verdünnen des Serums mit destilliertem Wasser zu finden schienen. Wenn auch, wie gleich im vorhinein bemerkt sei, diese Fällungsreaktionen die auf sie gesetzten Hoffnungen eines einfachen Ersatzes der Komplementbindung für die Syphilisdiagnostik vorläufig nicht erfüllt haben, so müssen wir doch kurz auf sie eingehen, weil sie ein nicht geringes theoretisches Interesse, besonders auch in bezug auf ihre Beziehungen zur WASSERMANNschen Komplementbindung beanspruchen.

PORGES und MEIER beschrieben zuerst im Anschluß an Beobachtungen von MICHAELIS, Untersuchungen über die lezithinausflockende Wirkung des syphilitischen Serums*). Ebenso wurden später weitere Stoffe, welche sich für die Komplementbindungsreaktion als geeignet erwiesen hatten, in bezug auf ihre Ausfällbarkeit durch Syphilitikersera untersucht, so von SACHS und ALTMANN das ölsaure Natrium, von ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON das glykocholsaure Natrium. Indes hat sich weder die Ausflockung des Lezithins, noch diejenige des oleinsauren Natriums für die Praxis bewährt, indem sich ein Mangel an Parallelismus zwischen Ausflockung und Komplementbindung ergab und nicht selten das Ausflockungsvermögen auch bei nicht syphilitischen Er-

---

*) Verwiesen sei darauf, das zum erstenmal von FORNET und SCHERESCHEWSKY der Versuch gemacht wurde, die Komplementbindung bei Lues durch eine Präzipitatreaktion zu ersetzen. Es handelt sich dabei um die Überschichtung der Sera von Syphilitikern verschiedener Stadien, die in der Annahme unternommen wurde, daß sich im Frühstadium der Lues Antigene, im Spätstadium Antikörper im Blute befinden (vgl. hierzu die Arbeiten von CITRON und BLUMENTHAL, sowie von PLAUT, HEUCK und ROSSI).

krankungen angetroffen wurde (vgl. hierzu die Arbeiten von NOBL und ARZT, GROSS und VOLK, LANDSTEINER und MÜLLER, KRAUS, v. EISLER, MEIER, FRITZ und KREN, WEIL und BRAUN, u. a.). Interessant ist die von WEIL und BRAUN aufgefundene Tatsache (vgl. TOYOSUMI), daß das Rinderserum die lezithinausflockende Wirkung in hohem Maße besitzt, wie in gewissem Grade nach VON EISLER die meisten tierischen Sera. ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON haben berichtet, bei der Ausflockung von glykocholsaurem Natrium unter geeigneten Versuchsbedingungen günstige Resultate erzielt zu haben. Die leichte Löslichkeit dieses Präparates stellt offenbar einen Vorteil gegenüber der Ungleichmäßigkeit der Lezithin- und Seifensuspensionen dar. Allerdings scheinen weitere bestätigende Angaben über diese Modifikation vorläufig zu fehlen*).

Die schließlich von KLAUSNER angegebene Methode des einfachen Verdünnens mit destilliertem Wasser schien eine einfache Globulinvermehrung als Ursache des unterschiedlichen Verhaltens der Syphilitikersera vermuten zu lassen. Indes zeigte es sich sehr bald, daß dieses Verfahren gleichfalls der klinischen Spezifität entbehrt und besonders auch bei anderen Infektionskrankheiten häufig posititive Ergebnisse zeitigt (CITRON, SACHS und ALTMANN, KLAUSNER, NOBL und ARZT, FRITZ und KREN). Daß übrigens für diese leichtere Fällbarkeit bei Verdünnung mit Wasser nicht notwendig eine Globulinvermehrung verantwortlich gemacht werden muß, für deren Annahme wohl allerdings auch die älteren Befunde von NONNE über die Fällbarkeit der Lumbalflüssigkeit der Paralytiker durch Ammonsulfat eine Rolle spielten, ergab sich auch aus den von SACHS und ALTMANN, sowie von CITRON erhobenen Befunden, daß die Sera ihre Fällbarkeit durch Wasserverdünnung beim Inaktivieren oder beim Lagern bereits einbüßen. SACHS hat dann darauf hingewiesen, daß für die leichtere Fällbarkeit des Globulins bei Syphilis und anderen Infektionskrankheiten die Annahme einer verminderten Azidität oder erhöhten Alkalinität hinreichend erscheint.

An dieser Stelle ist die Frage von besonderem Interesse, ob diejenigen Qualitäten des Serums, welche die Ausfällungsreaktionen bedingen, identisch sind mit denjenigen, welche bei der WASSERMANNschen Komplementbindung interferieren. Wenn auch ein Parallelismus in der Reaktionsfähigkeit der Sera bei Anstellung der beiden Reaktionen, wie schon erwähnt, nicht selten fehlt, so könnte man doch daran denken, daß für das differente Verhalten gewisse quantitative Unterschiede verantwortlich zu machen sind und bei Berücksichtigung derselben sich eine einheitliche Erklärung für die verschiedenen Reaktionen ergibt, wie dies tatsächlich der von ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON vertretenen Ansicht entspricht.

Was nun die Beziehungen der bei der WASSERMANNschen Komplementbindung interferierenden Serumqualität zu den Eiweißstoffen anlangt, so ist dieselbe nach den übereinstimmenden Untersuchungen von MICHELI und BORELLI, GROSS und VOLK, sowie von BAUER mit den Globulinen fällbar. Jedoch führten Untersuchungen über den quantitativen Globulingehalt bisher nicht zu einer deutlichen Differenzierung der Syphilitikersera. SPIEGLER beobachtete zwar Veränderungen in dem relativen Verhältnis des Globulins zum Albumin, fand aber im übrigen meist eine Verminderung, zuweilen auch eine Erhöhung des Globulin-

*) Vgl. hierzu die Diskussion (SALOMON, PORGES, BAUER, MEIER). Wiener klin. Wochenschrift Nr. 51 (1908).

gehaltes*). NOGUCHI gibt neuerdings auf Grund systematischer Untersuchungen mittels besonderer Methode an, daß der Globulingehalt der positiv reagierenden Sera in der Regel ein erhöhter ist, daß aber keine direkten quantitativen Beziehungen zwischen Globulingehalt und Reaktionsfähigkeit nach WASSERMANN bestehen. Nach LANDSTEINER und MÜLLER sollen die durch Kohlensäure erhaltenen Globulinniederschläge aus normalem Serum nach WASSERMANN reagieren, aber beim Erhitzen auf 55° im Gegensatz zu dem Verhalten der Syphilissera inaktiv werden (vgl. hingegen GROSS und VOLK). Von Interesse sind die Versuche von PICK und PRIBRAM. Diese Autoren zeigten, daß Syphilitikersera, wie auch normale Rindersera durch Ätherextraktion ihre Fähigkeit, Lecithin auszuflocken, verlieren; dabei konnten weder im Ätherextrakt die fällenden Eigenschaften nachgewiesen, noch nach Zusatz desselben zu dem extrahierten Serum restituiert werden. Bezüglich der WASSERMANNschen Komplementbindung werden nach PICK und PRIBRAM Syphilitikersera durch Ätherextraktion derart verändert, daß sie an und für sich antikomplementär wirken, im Gegensatz zu dem Verhalten normaler Sera. PICK und PRIBRAM schließen daraus, daß die Lezithinausflockung des syphilitischen Serums mit anderen Vorgängen zusammenhängt als die komplementbindende Wirkung. Sollten sich ihre Versuche allgemein bestätigen, so würden sie ein nicht geringes Interesse beanspruchen. Wenn man nämlich der von den Autoren gegebenen Erklärungsweise folgt, daß durch die Ätherextraktion eine hemmende Komponente beseitigt und dadurch die antikomplementäre Wirkung manifest wird, so würde man auch in der Funktion der Organextrakte oder ihrer Ersatze einen ähnlichen Vorgang vermuten dürfen.

Hingewiesen sei auch hier auf die Untersuchungen von GROSS und VOLK, die Veränderungen von Organextrakten bewirkten, derart, daß dieselben sich für die Komplementbindung nicht mehr tauglich erwiesen, sich dagegen für die Ausflockungsreaktion gut eigneten.

In anderer Richtung haben CITRON und REICHER die besondere Serumqualität bei Syphilis zu analysieren versucht. Sie konnten feststellen, daß die Sera der Syphilitiker in der Regel ein besonders starkes Fettspaltungsvermögen besitzen. Es ergab sich jedoch ebensowenig für das Fettspaltungsvermögen ein konstanter Parallelismus mit dem Verhalten bei der WASSERMANNschen Komplementbindung, wie bei den schon erwähnten verschiedenen Präzipitationsverfahren. Auch CITRON und REICHER selbst neigen der Annahme zu, daß die von ihnen erhobenen Befunde nichts für die syphilitische Infektion Spezifisches darstellen.

Wenn auch bereits hervorgehoben werden mußte, daß die Ausflockungsreaktionen praktisch nicht mit der Komplementbindung gleichzusetzen sind, so sind doch einige Analogien unverkennbar. Die gleichen Einflüsse, welche in bezug auf die Komplementbindung durch Säure- und Alkalizusatz von SACHS und ALTMANN beobachtet wurden, sind von ELIAS, PORGES, NEUBAUER und SALOMON für die Ausflockung von Lezithin, glykocholsaurem Natrium usw. konstatiert worden; auch hier begünstigt Säure, während Alkali hemmt. Die genannten Autoren sind auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß gelangt, daß Ausfällungs-

*) Vgl. hierzu auch: ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON, sowie MICHELI und BORELLI.

reaktion und Komplementbindung wesensgleich sind und nur verschiedene Erscheinungsformen ein und desselben Vorganges darstellen, der in einer kolloidalen Fällungsreaktion zwischen gewissen hydrophilen Kolloiden (Lezithin, Seifen usw.) und den Globulinen zuzurechnenden Eiweißkörpern besteht, die im Luesserum infolge geringerer Stabilität eine größere Fällungszone verursachen. Elias, Porges, Neubauer und Salomon haben nämlich festgestellt, daß auch Normalsera Lipoide auszuflocken imstande sind, nur mit dem Unterschiede, daß hier die Fällungszone kleiner ist und die ausflockende Wirkung langsamer in Erscheinung tritt, als bei Verwendung der syphilitischen Sera. Der Unterschied beruht darauf, daß bei der Ausflockung von Lipoiden durch Serum, wie das bei Kolloidreaktionen sehr häufig der Fall ist, ein Fällungsoptimum besteht. Werden gleichbleibende Lipoidmengen mit absteigenden Serumdosen gemischt, so tritt die Fällung bei bestimmten Serummengen auf, während sie sowohl bei Verminderung als auch bei Erhöhung der Serumquantität ausbleibt. Elias, Neubauer, Porges und Salomon haben nun beobachtet, daß bei Verwendung normaler menschlicher Sera die Lipoidausflockung erst bei größeren Serummengen beginnt und bei geringeren Serummengen aufhört, als diejenige der Syphilitikersera. Auch bestanden in den Niederschlagsmengen erhebliche quantitative Unterschiede. Die Autoren schließen daraus, daß sich die Syphilitikersera nur durch die breitere Fällungszone von den normalen unterscheiden. Was nun die Ursache hierfür anlangt, so glauben Porges und seine Mitarbeiter eine einfache Herabsetzung der Alkaleszenz ausschließen zu können, da es ihnen nicht gelang, normale Sera durch optimale Erhöhung der Azidität derart zu alterieren, daß sie sich wie syphilitische verhielten. Sie neigen vielmehr zu der Annahme, daß die Ursache für die breitere Fällungszone der Syphilitikersera in einem labileren, leichter fällbaren Zustande der mit den Lipoiden reagierenden Eiweißkörper der Luessera besteht.

Bei der Übertragung dieser Theorie auf die Komplementbindungsreaktion mußten nun von vornherein Bedenken darin begründet sein, daß die Komplementbindung ja nach fast allgemeiner Erfahrung eine für die vorangegangene syphilitische Infektion charakteristische Reaktion darstellt. Wenn wir auch später auf einige praktisch nicht bedeutungsvolle Ausnahmen hinweisen werden, so war doch die Ansicht der meisten Untersucher, welche Komplementbindung und Ausflockung nebeneinander geprüft haben, die, daß eine mehr oder weniger weitgehende Divergenz besteht und der Ausflockung nicht entfernt die klinische Spezifität zukommt wie der Komplementbindung. Elias, Neubauer, Porges und Salomon glauben nun, daß dieser Unterschied nur ein scheinbarer ist. Sie haben durch einige Versuch darzutun versucht, daß man auch bei Verwendung von normalem Serum und Organextrakt eine der Wassermannschen Reaktion analoge Komplementbindung erhält, wenn man nur das relative Verhältnis von Serum und Organextrakt anders wählt als bei Verwendung von Syphilitikerserum.

Leider läßt das kurze, von den Autoren gegebene Protokoll eine hinreichende Beurteilung nicht zu, da die hierzu erforderlichen Kontrollen nicht notiert sind. Aus der mitgeteilten Tabelle ergibt sich nämlich nur, daß bei Mischungen von gleichbleibender Extraktmenge und absteigenden Serumdosen bei einem gewissen Serumüberschuß komplette Hämolyse eintritt, während bei geringeren Serummengen nur partielle Hämolyse wahrzunehmen ist. Dabei

muß aber berücksichtigt werden, daß mit steigenden Serummengen auch die hämolytische Wirkung durch den normalen Ambozeptorgehalt der menschlichen Sera verstärkt wird. Da andererseits menschliches Sera an und für sich die Hämolyse sogar hemmen kann, so müssen notwendigerweise Parallelversuche unter Forlassen des Extraktes angesetzt werden, und zwar mit jeder einzelnen der im Hauptversuch benutzten Serummenge. Ob dies geschehen ist, ist nicht zu ersehen; die in dem Protokoll angegebenen Kontrollen unter Verwendung von Serum ohne Extrakt beschränken sich auf die doppelte Dosis der größten im Hauptversuch benutzten Serummengen. Diese Kontrollen sind aber für die Beurteilung des Versuches belanglos, da bei so hohen Serummengen in der Regel die Hämolyse durch den normalen Ambozeptorgehalt ganz beteutend verstärkt wird.

Gerade bei der Entscheidung derartig theoretisch wichtiger Fragen erscheint es vielleicht empfehlenswert, die durch den normalen Ambozeptorgehalt des Menschenserums für Hammelblut bedingte störende Interferenz auszuschalten. Man kann dieses Ziel einmal durch Verwendung eines anderen hämolytischen Systems erreichen, dann aber auch durch Ausfällen der im menschlichen Serum vorhandenen natürlichen Ambozeptoren durch Digerieren mit Hammelblut. Dem letzteren Vorgang könnten Bedenken gegenüber stehen, die sich aus einer von Bauer mitgeteilten Beobachtung ergeben. Bauer hat nämlich berichtet, daß normales menschliches Serum nach der Entfernung seiner hämolytischen Ambozeptoren durch Digerieren mit Hammelblut so alteriert wird, daß es sich in bezug auf die Wassermannsche Reaktion analog verhält, wie syphilitisches. Wir können demgegenüber über Versuche berichten, die Herr Dr. von Szily*) auf Veranlassung von Sachs ausgeführt hat; es hat sich dabei in zahlreichen Untersuchungen übereinstimmend gezeigt, daß die Umwandlung normaler menschlicher Sera durch Hammelblutabsorption in den Typus der Luessera in keinem einzigen Falle gelang. Erst in ziemlich großen Dosen zeigten die ihrer normalen Ambozeptoren beraubten Menschensera antihämolytische Wirkungen, die aber durch Zusatz von Organextrakt nicht verstärkt werden konnten. Auch sei bemerkt, daß von Szily bei der Untersuchung dieser ambozeptorfreien Sera in verschiedenen Mengen niemals eine echte Komplementbindungszone beobachten konnte**). Wenn auch diese Ergebnisse zu denjenigen von Elias, Neubauer, Porges und Salomon im Widerspruch stehen, so können natürlich gewisse Variationen in den Versuchsbedingungen dafür verantwortlich gemacht werden. Jedenfalls aber erscheint uns die Beweiskraft der von Porges und seinen Mitarbeitern mitgeteilten Befunde, bevor weitere Bestätigungen vorliegen, nicht hinreichend zu sein, um durchgreifende theoretische Konsequenzen daraus zu ziehen.

Much berichtet allerdings über ähnliche Beobachtungen wie Elias, Neubauer, Porges und Salomon. Nach den Angaben dieses Autors soll auch ein Überschuß von Leberextrakt die positive Reaktion aufheben. Auch Seligmann schließt sich auf Grund von Beobachtungen, nach denen manche Organextrakte auch mit nichtsyphilitischen Seris Komplementbindung ergeben, den von Elias, Neubauer, Porges und Salomon, sowie Much gezogenen Schlußfolgerungen an, indem auch er

*) Die Arbeit wird demnächst veröffentlicht werden.

**) Syphilitische Sera blieben nach dem Ausfällen der Ambozeptoren in ihrem Titer bei der Wassermannschen Reaktion unverändert.

die WASSERMANNsche Reaktion für die Folge einer kolloidalen Ausflockungsreaktion hält. Ein endgültiger Entscheid in dieser Frage dürfte vorläufig kaum möglich sein. Wenn auch ein theoretischer Zusammenhang zwischen den Ausflockungserscheinungen und der WASSERMANNschen Komplementbindung im Sinne von ELIAS, PORGES, NEUBAUER und SALOMON sehr wohl denkbar ist, so muß man doch im Auge behalten, daß jedenfalls die Komplementbindung in bezug auf die klinische Spezifität viel charakteristischer in Erscheinung tritt, als eine der Ausflockungsreaktionen, ohne daß man wie bei letzteren genötigt ist, besondere Kautelen innezuhalten.

Wenn man daher den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über das Wesen der WASSERMANNschen Reaktion überblickt, so wird man, die etwaige Interferenz einer streng spezifischen Komplementbindung bei Verwendung syphilitischer Organextrakte im Auge behaltend, zwei Möglichkeiten zu unterscheiden haben. Entweder handelt es sich um eine Antigen-Antiköperreaktion in dem oben diskutierten Sinne, eine Annahme, die uns wegen der zahlreichen erforderlichen Hilfshypothesen nicht wesentlich gestützt erscheint. Wahrscheinlicher ist es wohl, daß die besondere Eigenschaft des Syphilitikerserums durch eine andersartige Veränderung der Serumzusammensetzung qualitativer oder quantitativer Art bedingt wird und für die Entstehung dieser Alteration die syphilitische Infektion verantwortlich zu machen ist. Über den Mechanismus dieser Veränderung kann man nur Vermutungen hegen. Nimmt man eine direkte Reaktion zwischen den Serumstoffen und der lipoidartigen Extraktkomponente an, wie dies von vornherein wahrscheinlich ist, so gelangt man dazu, die antikomplementäre Wirkung auf die Funktion der aus den Lipoiden und den Eiweißstoffen des Syphilitikerserums resultierenden Komplexe zu beziehen. In der Tat spricht, wie schon erwähnt, insbesondere der Einfluß von Säure und Alkali für derartige Beziehungen. ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON sehen daher die Ursache der besonderen Reaktionsfähigkeit des Syphilisserums lediglich in einer geringeren Stabilität der Globuline gelegen, während SACHS auf die Möglichkeit einer Denaturierung im Sinne von Azidalbuminbildung aufmerksam macht. Die Ursachen für diese Alterationen müßten natürlich auf eine spezifische Wirkung des syphilitischen Prozesses bezogen werden. Es würde sich nach den diskutierten Auffassungen also nicht um spezifische Bindungsreaktionen handeln, welche in den zwischen Antigenen und Antikörpern eintretenden ihr Analogon hätten, sondern vielmehr um Reaktionen zwischen zwei Komponenten, von denen die eine ihre Entstehung bzw. ihre besondere Veränderung einem spezifischen Einfluß (der syphilitischen Infektion) verdankt. Die durch die Reaktion bedingte Komplementbindung hätte dann ihr Analogon in den bekannten Beobachtungen SELIGMANNS über das Zustandekommen der Komplementbindung durch das Zusammenwirken zweier nichtspezifischer Komponenten.

Wir möchten jedoch diesen Abschnitt nicht schließen, ohne darauf hinzuweisen, daß die Auffassung der Syphilisreaktion als Komplement b i n d u n g bis zu einem gewissen Grade immerhin eine willkürliche ist und der äußeren Analogie, welche zu den echten Komplementbindungsreaktionen bei Verwendung von Antigenen und Antikörpern besteht, ihren Ursprung verdankt. Man kann sich nun auch vorstellen, daß es sich bei der WASSERMANNschen Reaktion nicht um eine Bindung des Komplements an einen aus dem Zusammen-

wirken von Organextrakten und Syphilitikerserum entstehenden Komplex handelt, sondern um eine Komplementzerstörung. Im letzteren Sinne könnte sogar der Umstand sprechen, daß erfahrungsgemäß in ziemlich weiten Grenzen ein Ambozeptor- oder Komplementüberschuß für das Zustandekommen des WASSERMANNschen Phänomens belanglos ist. Es sei uns gestattet, auch an dieser Stelle an die Untersuchungen von SACHS und TERUUCHI zu erinnern, welche die Zerstörung der Komplemente bei Salzmangel behandeln. Es zeigen sich nämlich einige auffällige Analogien in dem Verhalten der Komplemente bei der Verdünnung mit Wasser und bei der WASSERMANNschen Reaktion. Für die Zerstörung durch Wasserverdünnung ist in hohem Maße die Qualität des Meerschweinchenserums maßgebend. Auch für die WASSERMANNsche Reaktion sind Analogien hierzu von einigen Autoren beobachtet worden*). Wie ferner SACHS und ALTMANN zeigen konnten, ist für die Zerstörung der Komplemente im salzfreien Medium die Reaktion in hohem Maße bedeutungsvoll, so daß bei minimalen Schwankungen die Zerstörbarkeit aufgehoben oder restituiert werden kann. Auch dieser Umstand steht in Analogie zu der Beeinflußbarkeit der WASSERMANNschen Reaktion.

Man könnte nun daran denken, daß die gleiche Zerstörung des Komplements, welche beim Verdünnen mit Wasser eintritt, auch im salzhaltigen Milieu erzielt werden kann, wenn durch andersartige Faktoren die für die Zerstörung wesentliche Alteration des Serums bedingt wird. Für diesen Einfluß wäre dann das Zusammenwirken von Organextrakt und Syphilitikerserum verantwortlich zu machen. Dazu muß noch bemerkt werden, daß die Zerstörung der Komplemente bei Wasserverdünnung nur dann eintritt, wenn die Serumlösung etwas getrübt ist, aber ein Globulinniederschlag noch nicht entsteht. Wird hingegen durch Ansäuern oder durch Temperaturerniedrigung eine Ausfällung von Globulin gebildet, so bleiben die Komplemente auch im salzfreien Medium erhalten. Auch bei der WASSERMANNschen Reaktion tritt nun ein sichtbarer Niederschlag nicht ein, obwohl dieselben Lipoidagenzien, wie das Studium der Ausflockungsreaktionen gezeigt hat, in geeigneten Mengenverhältnissen ebenfalls zu Fällungen führen. Man könnte also daran denken, daß gerade die bei der WASSERMANNschen Versuchsanordnung eintretende, makroskopisch nicht wahrnehmbare physikalisch-chemische Alteration zu einer Zerstörung bzw. Unwirksamkeit der Komplemente führt. Wollte man der ursprünglich von SACHS und TERUUCHI aufgestellten Hypothese folgen, daß die Zerstörung der Komplemente in salzfreiem Medium durch ein im Serum vorhandenes fermentartiges Agens erfolgt, so würde sich für die Syphilisreaktion die Annahme ergeben, daß unter dem Einfluß der syphilitischen Infektion besonders große Mengen eines komplementzerstörenden Ferments gebildet werden, dessen Wirkung erst durch den Zusatz von Organextrakten oder Lipoidlösungen ermöglicht wird.

Wenn auch die hier entwickelten Anschauungen als rein spekulativ erscheinen müssen, so glaubten wir doch auf sie kurz hinweisen zu sollen, weil es immerhin denkbar erscheint, daß sie zur Erklärung des vorläufig nicht präzisierbaren Wesens des WASSERMANNschen Phänomens vielleicht herangezogen werden könnten.

Wie man auch das Wesen der WASSERMANNschen Reaktion deuten mag, so wird man immer zwischen den beiden Möglichkeiten zu entscheiden

---

*) Vgl. STERN, M'KENZIE, BROWNING und M'KENZIE, auch eigene, nicht veröffentlichte Beobachtungen. Ältere Meerschweinchensera scheinen sich danach für die WASSERMANNsche Reaktion schlechter zu eignen, als frische, ähnlich wie bei der Komplementzerstörung im salzfreien Medium.

haben, ob die Veränderung, welche durch den syphilitischen Prozeß bedingt ist, eine gänzlich neuartige ist oder eine quantitative Verschiebung normaler Verhältnisse bedeutet. Es ist vorläufig kaum angängig, diese Frage exakt zu beantworten. Eine Reihe von Erfahrungen weisen wohl darauf hin, daß man auch mit normalen Blutseris, und insbesondere tierischen, analoge Komplementbindungserscheinungen erhalten kann. So wurden besonders bei Kaninchen von zahlreichen Autoren (vgl. Michaelis, Fleischmann, Blumenthal, Landsteiner, Müller und Pötzl u. a.) positiv reagierende Sera aufgefunden, auch Meerschweinchensera geben im Verein mit größeren Extraktdosen die gleiche Erscheinung, wie man aus der Tatsache schließen darf, daß die meisten Extrakte auch an und für sich antikomplementär wirken. Das gleiche Phänomen zeigen nach den Untersuchungen von Bruck und Stern Sera niederer Affen, nach den von Rossi erhobenen Befunden Hundeserum und nach Sachs aktives Rinderserum.

Die Angabe von Weil und Braun, daß gerade präzipitierende Immunsera bei der Komplementbindung mit Organextrakten positiv reagieren, wird von Landsteiner und Müller, von Eisler, sowie Micheli und Borelli bestritten.

Im Gegensatz zu den tierischen Seris scheinen aber normale menschliche Sera, und wie wir aus den Untersuchungen von Bruck und Stern wissen, auch die Sera höherer Affen normalerweise nicht zu reagieren. Allerdings scheint es, und dafür dürften besonders die Erfahrungen mit aktiven Seris sprechen, daß auch menschliches Serum bei veränderten quantitativen Bedingungen zu analogen Komplementbindungsphänomenen führen kann; jedoch ist die Reaktionsstärke unter dem Einfluß der syphilitischen Infektion derart erhöht, daß in einer weiten Breite, wie die praktische Erfahrung gelehrt hat, die Reaktion durchaus charakteristisch für die Krankheit gestaltet werden kann.

Ob die in ihrem Endeffekt gleichen Erscheinungen, welche durch normales Serum und das Serum der Syphilitiker ausgelöst werden können, wesensgleich sind, kann nicht entschieden werden. Solange man auf dem Boden der Antikörperhypothese stand, mußte das Vorkommen analoger Stoffe in normalen Körperflüssigkeiten von vornherein plausibel erscheinen, da sich ja Antikörper der verschiedensten Art auch normalerweise in den tierischen Organismen finden. Wenn man aber die Antikörperhypothese ablehnt*) und die bei Syphilis nachweisbaren Stoffe als Abkömmlinge des Erregers irgendwelcher Art betrachtet, so würde man zu einer Differenzierung des Wesens der normalen und bei Syphilis nachweisbaren Serumfunktionen gelangen müssen. Betrachtet man schließlich die durch die syphilitische Infektion erfolgende Veränderung der Serumbeschaffenheit als eine Stoffwechselanomalie im weitesten Sinne, so könnte man noch immer an die Möglichkeit denken, daß es sich um eine qualitativ neuartige Veränderung handelt, wenn auch eine quantitative Steigerung oder Verschiebung vielleicht wahrscheinlicher erscheint. Wie dem auch sei, jedenfalls ist heute die durch konsequente Durchführung und umfassende Empirie zu so großer praktischer Bedeutung

*) Daß es sich übrigens nicht um Immunkörper (Heilstoffe im engeren Sinne) handelt, konnte von Marie und Levaditi, sowie Bruck und Stern dadurch demonstriert werden, daß eine Schutzwirkung der bei Syphilis nachweisbaren Serumstoffe gegenüber der Infektion mit syphilitischem Virus nicht zu erzielen war.

gelangte WASSERMANNsche Reaktion in ihrem intimen Wesen noch nicht präzisierbar.

Erwähnt sei noch, daß die bei der Syphilisreaktion wirksamen Stoffe nicht nur im Blutserum, sondern auch in anderen Körperflüssigkeiten nachweisbar sind. Von BAB wurden sie in der Milch syphilitischer Mütter gefunden, von PICK und PROSKAUER sowie BAB in den Flüssigkeiten der großen Körperhöhlen. Die Angabe von BLUMENTHAL und WILE, daß sie auch in den Urin übergehen, konnte von HÖHNE nicht bestätigt werden. Von großer Bedeutung ist endlich der von WASSERMANN und PLAUT zuerst geführte Nachweis, daß die reagierenden Stoffe bei den metasyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems in der Zerebrospinalflüssigkeit aufgefunden werden können. Nach Angaben von OBREGIA und BRUCKNER scheint die Zerebrospinalflüssigkeit in ihrer Reaktionsfähigkeit auch Fäulnißprozessen gegenüber sehr resistent zu sein.

b) Die Praxis der WASSERMANNschen Reaktion.

Im Gegensatz zu dem ungeklärten Wesen der WASSERMANNschen Syphilisreaktion stehen die ausgezeichneten Resultate, welche bei ihrer praktischen Erprobung erhalten wurden. Es kann heute wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß das Verhalten des Blutserums, welches mittels der WASSERMANNschen Reaktion erkannt wird, von einigen praktisch nicht schwerwiegenden Ausnahmen abgesehen, in höchstem Maße charakteristisch für eine stattgehabte syphilitische Infektion ist*). Die Serodiagnostik der Syphilis ist dadurch bereits in der kurzen Zeit ihres Bestehens zu einem Hilfsmittel geworden, welches unter den wichtigsten serodiagnostischen Methoden wohl an erster Stelle steht. Bei dieser großen praktischen Bedeutung scheint es geboten, auch auf die Technik und Methodik etwas näher einzugehen.

Das wichtigste Erfordernis ist natürlich das Vorhandensein eines gut wirksamen Organextraktes.

Über den gegenwärtigen Stand der Bestrebungen, den in seiner Wirkung schwankenden Organextrakt durch Chemikalien oder geeignete Lipoidgemische zu ersetzen, ist schon oben berichtet worden. Von allen bisher angegebenen Ersatzlösungen scheint uns das genannte, von SACHS und RONDONI ermittelte Lipoidgemisch am besten geeignet zu sein; jedoch ist es noch fraglich, ob es die Wirksamkeit von Organextrakten erreicht.

Gerade in technischer Beziehung ist es als ein besonderer Vorteil zu betrachten, daß man an Stelle der schwer zu gewinnenden und leicht variablen wässerigen Extrakte aus syphilitischen Organen nunmehr in der Regel die alkoholischen Organextrakte als Stammlösungen verwenden kann. Die bis vor kurzem noch umstrittene Frage, ob man auch durch Verwendung von alkoholischen Extrakten aus normalen Organen das nicht immer leicht zu beschaffende syphilitische Material überhaupt entbehren kann, wurde unlängst durch die vergleichenden Untersuchungen von R. BAUER und G. MEIER dahin entschieden:

---

*) Der »Antigen«nachweis, der zuerst von den Entdeckern der Methode, und besonders in der A. NEISSERschen Klinik (vgl. auch BRUCK und STERN) geübt wurde, dürfte als solcher bei der eingetretenen Wandlung theoretischer Auffassung vorläufig nur mehr historisches Interesse beanspruchen.

»daß der alkoholische Extrakt auch aus normalen Organen für die Diagnosestellung dem wäßrigen Extrakte aus syphilitischen Lebern gleichwertig ist. Solange jedoch die Frage nicht endgültig entschieden ist, ob außer den Lipoiden bei der Wassermannschen Reaktion auch noch andere Bestandteile des wäßrigen Extraktes eine Rolle spielen, solange bleibt in zweifelhaften Fällen und insbesondere bei der Entscheidung wissenschaftlicher Fragen der wäßrige Extrakt dem alkoholischen überlegen. Ein jedes Laboratorium, das sich mit dieser Reaktion beschäftigt, sollte sich daher im Besitze eines wäßrigen, gut austitierten syphilitischen Extraktes befinden.«

Von einigen Autoren wird jedoch auch neuerdings an der Überlegenheit der syphilitischen Organextrakte, und der wässerigen, festgehalten (vgl. insbesondere Citron und Plaut).

Das unterschiedliche Verhalten besteht wohl im allgemeinen darin, daß zwar auch bei Verwendung alkoholischer Extrakte positive Reaktionen nicht vorgetäuscht werden, wo Lues nicht vorliegt, aber positive Reaktionon bei Verwendung des alkoholischen Extraktes dem Nachweise entgehen können. In dieser Beziehung muß man aber an die Möglichkeit denken, daß die schwächere Wirksamkeit der alkoholischen Extrakte nicht durch einen geringeren Gehalt an wirksamen Stoffen, sondern durch ungeeignete physikalische Verhältnisse bedingt ist. In Anbetracht der von Sachs und Rondoni bei verschiedenartigem Verdünnen alkoholischer Extrakte erhaltenen Befunde erscheint es sehr wahrscheinlich, daß man auch solche Extrakte, welche minderwertig erscheinen, durch geeignetes Fraktionieren beim Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung vollwertig gestalten kann.

Im folgenden seien kurz die Herstellungsweisen der Extrakte angeführt:

Die wäßrigen Extrakte aus syphilitischer Leber werden nach dem im Wassermannschen Laboratorium üblichen Vorgang (vgl. auch M. Wassermann und G. Meier) folgendermaßen dargestellt: Die möglichst frischen Organe werden mit Messer und Schere fein zerkleinert und in physiologischer, 0,5% Phenol enthaltender Kochsalzlösung (4 Teile Kochsalzlösung auf 1 g Organ) 24 Stunden lang geschüttelt und sodann bis zur vollständigen Klärung der Flüssigkeit zentrifugiert*).

Was die Herstellung der akoholischen Organextrakte anlangt, so verfuhren Porges und Meier in der Weise, daß sie die fein zermahlene Lebermasse mit der fünffachen Gewichtsmenge von absolutem Alkohol durchschüttelien und den Niederschlag 24 Stunden lang sich absetzen ließen. Hierauf wurde durch Papierfilter filtriert und das Filtrat im Vacuum eingedampft. Die zurückbleibende salbenartige Masse wurde in 100 Gewichtsteilen physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und bis zur Erzielung einer homogenen Suspension geschüttelt.

*) Werden die Organe nicht frisch verarbeitet, so sollen sie im gefrorenen Zustand aufbewahrt werden. Die Haltbarkeit der wäßrigen Extrakte soll nach neueren Angaben der Autoren (Citron und Meier) eine größere sein als man ursprünglich annahm (Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht). Nach den Angaben von Michaelis und Citron ist das Einfrieren der Extrakte zu vermeiden. Die Extrakte sind im Eisschrank aufzubewahren; zum Gebrauch wird die über dem sich bildenden Bodensatz stehende Flüssigkeit abgegossen. Marie und Levaditi empfehlen die Aufbewahrung der Organe als getrocknetes Pulver. Morgenroth und Stertz verrieben von den gefrorenen Organen zum jedesmaligen Gebrauch kleine Stückchen mit Seesand in physiologischer Kochsalzlösung.

Auf das Abdestillieren oder Abdampfen des Alkohols wird heute wohl meist verzichtet. Man bereitet sich nach dem Vorgang von MICHAELIS und LESSER eine alkoholische Stammlösung, indem man entweder nach PORGES und MEIER mit dem fünffachen Volumen oder auch mit dem zehnfachen Volumen Alkohol extrahiert und diese alkoholische Lösung zu jedesmaligem Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung (meist 1 : 4) verdünnt.

Die Bereitung der Alkoholextrakte aus Meerschweinchenherzen geschieht nach LANDSTEINER, MÜLLER und PÖTZL (siehe auch MÜLLER) in der Weise, daß 1 g Herzmuskelsubstanz mit Quarzsand verrieben und, mit 50 ccm 95 proz. Alkohol digeriert, 2 Stunden lang bei 60° gelassen wird. Zur Verwendung gelangt dann das durch Papierfiltration erhaltene alkoholische Filtrat.

TSCHERNOGUBOW empfiehlt die Extraktion getrockneter Organe mit Alkohol.

Wie schon erwähnt, werden meist die alkoholischen Extrakte zum Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung fünffach verdünnt, und erst diese Extraktverdünnung dient zur Anstellung der Reaktion. Nach den Untersuchungen von SACHS und RONDONI muß natürlich die Verdünnung stets möglichst gleichartig erfolgen, da man sonst mit ein und derselben Stammlösung verschieden starke Extraktverdünnungen erhalten kann. Insofern dürfte bei dem von MÜLLER befolgten Vorgehen, der die alkoholische Stammlösung direkt verwendet, besondere Vorsicht am Platze sein. Die alkoholischen Extrakte sind meist gut haltbar, nach eigener Erfahrung besonders dann, wenn sie bei niedriger Temperatur (— 10°) aufbewahrt werden. In der Regel fallen dabei aus dem alkoholischen Extrakt Niederschläge aus, durch deren Entfernung die Wirksamkeit meist erhöht wird. (SACHS.)

Von größter Wichtigkeit ist nun natürlich die Einstellung und die Kontrolle der Extrakte, zumal nach früheren Erfahrungen des WASSERMANNschen Laboratoriums (vgl. WASSERMANN, NEISSEN, BRUCK, SCHUCHT) und insbesondere nach den Untersuchungen von SELIGMANN und KLOPSTOCK die Möglichkeit vorhanden ist, daß sich Extrakte beim Aufbewahren mehr oder weniger plötzlich verändern. Jeder Extrakt muß in drei verschiedenen Richtungen sorgfältig geprüft werden, und zwar:

1. auf hämolytische Wirkung,
2. auf antikomplementäre Wirkung,
3. auf charakteristische Wirksamkeit.

Wir legen der Besprechung die von WASSERMANN eingeführte und auch heute fast allgemein geübte Anordnung zugrunde*), in welcher als hämolytisches System Hammelblut, Immunambozeptor vom Kaninchen- und Meerschweinchenserum als Komplement dient. Benutzt werden 1 ccm 5 proz. serumfrei gewaschenes Hammelblut, 0,1 ccm Meerschweinchenserum und zwei bis drei lösende Dosen des Ambozeptors, dessen hämolytischer Titer wegen der Variabilität der Blutkörperchen und des Komplementgehaltes des Meerschweinchenserums jedesmal von neuem zu bestimmen ist.

Die Schwankungen sind erfahrungsgemäß nicht sehr große, so daß man nach einmaliger genauer Einstellung des Ambozeptors mit einem kurzen Vor-

*) Ausführliche Schilderungen der Technik und Methodik finden sich u. a. in den Arbeiten von WASSERMANN, NEISSER, BRUCK und SCHUCHT, G. MEIER, CITRON, TAEGE, M. STERN, R. BAUER und MEIER.

versuch, in dem die Ambozeptormengen nach oben und nach unten hinreichend variieren, auskommt. Es empfiehlt sich, das komplettierende Meerschweinchenserum jeden Tag frisch su gewinnen. Wenn auch eine Konservierung des Komplementgehaltes in gefrorenem Zustande einigermaßen gelingt, so weisen doch manche Erfahrungen, insbesondere diejenigen von M. Stern (vgl. auch Browning und M'Kenzie) darauf hin, daß beim Lagern der Meerschweinchensera ihre Tauglichkeit für die Wassermannsche Reaktion abnimmt. Auch wir verfügen über derartige Beobachtungen.

Die einzelnen Komponenten werden derart verdünnt, daß sie in einem Volumen von je 1 ccm an der Reaktion teilnehmen. Es handelt sich um ein Gesamtvolumen von 5 ccm, das auch ohne Schaden auf 4 ccm reduziert werden kann, indem als Ambozeptor- und Komplementverdünnung nur ein Volumen von 0,5 ccm gewählt wird.

Was nun die Prüfung der Extrakte anlangt, so dürfen die zur Reaktion verwendeten Extraktmengen natürlich an und für sich nicht antikomplementär wirken, und es ist eine weitere berechtigte Forderung, daß auch die doppelte Menge des Extraktes der antikomplementären Wirkung entbehrt*).

Sehr wichtig ist aber auch die Prüfung des Extraktes auf hämolytische Wirkung, worauf von seiten des Frankfurter Instituts (vgl. die Arbeiten von Sachs und Rondoni, Höhne) besonders hingewiesen wurde. Durch die hämolytische Wirkung der Extrakte kann nämlich eine etwaige antikomplementäre Funktion larviert werden, indem die Komplementhämolyse zwar gehemmt ist, dafür aber die hämolytische Wirkung der Extrakte in Erscheinung tritt. Bei der eigentlichen Wassermannschen Reaktion kann trotzdem die Hämolyse ausbleiben, weil die hämolytische Wirkung der in den Extrakten vorhandenen lipoidartigen Stoffe durch Serumzusatz gehemmt wird und der letztere bei der Wassermannschen Reaktion durch den Zusatz des Patientenserums mindestens doppelt so groß ist, als in dem die antikomplentäre Wirkung bestimmenden Kontrollversuch.

Man geht also bei der Einstellung und Kontrollierung des Extraktes in der Weise vor, daß man abfallende Mengen des Extraktes mit gleichbleibenden Mengen Meerschweinchenserums mischt, die Mischung, wie immer, 1—1¼ Stunden bei 37° stehen läßt, sodann in der einen Reihe Ambozeptor und Blut, in der anderen aber nur Blut und die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung hinzufügt. In Betracht kommen dann nur diejenigen Extraktmengen, bei denen ohne Ambozeptorzusatz die Hämolyse vollständig ausgeblieben ist, bei Ambozeptorzusatz aber eine antihämolytische Wirkung nicht in Erscheinung tritt.

Was nun den eigentlichen Hauptversuch anlangt, so gelangt das Patientenserum im inaktivierten Zustande (½ Stunde bei 55°) zur Verwendung. Aktive Sera reagieren stärker, erweisen sich jedoch in klinischem Sinne weniger spezifisch (Sachs, Boas). Das Serum soll, worauf

---

*) Allzu rigoros wird man in dieser Hinsicht nicht verfahren müssen, da, wie wohl zuerst von Michaelis hervorgehoben wurde, durch den Umstand, daß die meisten menschlichen Sera einen nicht unerheblichen Gehalt an natürlichen Hammelblutambozeptoren besitzen, die Hämolyse durch diese Komponente beschleunigt und verstärkt wird, so daß der Summationseinwand bei dieser Versuchsanordnung nicht so sehr in Betracht kommt.

bereits Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht hingewiesen haben (vgl. auch G. Meier), möglichst rasch gewonnen und inaktiviert werden. Zweckmäßig gelangen die inaktivierten Sera auch möglichst bald zur Untersuchung. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Sera beim Lagern sich verändern können, und zwar werden sowohl Verstärkung als auch Verminderung der Reaktionsfähigkeit beschrieben*). Auch Browning und M'Kenzie beschreiben eine Verstärkung der Reaktionsfähigkeit bei 24stündigem Aufbewahren des Serums, diskutieren aber die Möglichkeit, daß es sich nicht um eine Veränderung des Patientenserums, sondern um eine verschiedene Qualität der komplettierenden Meerschweinchensera handelte. Wir möchten die letztere Ansicht teilen, da auch wir über sehr markante derartige Beobachtungen verfügen und im allgemeinen nur eine Veränderung des Patientenserums im Sinne einer geringgradigen Abnahme der Reaktionsfähigkeit beim Lagern beobachtet haben. Darauf hingewiesen sei, daß beim Lagern der Sera ihre Ambozeptorfunktion abnehmen kann und sie oft einen mehr oder weniger starken antikomplementären Charakter annehmen. Nach Browning und M'Kenzie kann diese antikomplementäre Wirkung alter Sera durch erneutes Erhitzen auf 57° beseitigt werden, ohne daß das Serum an Reaktionsfähigkeit bei der Wassermannschen Reaktion verliert.

Die Mengen schwanken in der Regel zwischen 0,2 und 0,1 ccm Serum, vor größeren Serummengen wird im allgemeinen gewarnt. Meier (Wassermann) prüft die Sera in den Mengen von 0,2 und 0,1 ccm (vgl. auch Citron) gewöhnlich gegenüber zwei verschiedenen Extraktdosen. Eine Reihe von Autoren verwenden eine einheitliche Extraktmenge und absteigende Serumdosen. Es wird dabei oft übersehen, daß zu jeder einzelnen zur Verwendung gelangenden Serummenge zwei Kontrollen notwendig sind, nämlich dieselbe und die doppelte Serummenge ohne Extrakt. Die alleinige Verwendung des doppelten Multiplums der größten Serumdosis für den Kontrollversuch ist insofern nicht einwandfrei, als hierbei durch einen hinreichenden Gehalt des Menschenserums an Normalambozeptoren vollständige Hämolyse eintreten kann, bei geringeren Serummengen aber trotzdem eine antikomplementäre Wirkung auftritt. Dadurch kann naturgemäß ein positives Ergebnis vorgetäuscht werden. Man muß berücksichtigen, daß in jedem Menschenserum neben den die Hämolyse verstärkenden normalen Ambozeptoren antikomplementäre Qualitäten vorhanden sind und aus dem relativen Verhältnis dieser beiden Komponenten sich erst die Resultante ergibt, welche das Serum in der betreffenden Menge als Hämolyse verstärkend, antikomplementär oder indifferent erscheinen läßt. Wir selbst verfahren daher (vgl. Sachs-Rondoni, Höhne) in der Weise, daß wir nur mit einer Serummenge arbeiten und die gleiche Serummenge mit verschiedenen, in der Regel drei Extraktdosen prüfen. Wir verwenden als Serumdosis 0,1 ccm, da sich uns aus vielfältiger Erfahrung ergeben hat, daß Sera, welche bei diesem Vorgehen eine postitive Reaktion vermissen lassen, auch in der Dosis von 0,2 ccm nicht reagieren**).

*) Aktive Sera gewinnen beim Lagern leicht eigenhemmende Qualitäten; auch beim inaktivierten Serum wird dies zuweilen beobachtet (vgl. Fleischmann u. a.).

**) Sind zufällig schwache Reaktionsfähigkeit und sehr hoher Gehalt an hämolytischen Normalambozeptoren in einem Serum kombiniert, so kann es sogar vorkommen, daß die Reaktion bei Verwendung einer größeren Serummenge negativ ausfällt, während bei einer Reduzierung der Serumdosis ein positives Ergebnis erhalten wird. Es erklärt sich dies dadurch, daß mit der Erhöhung der Serummenge eben gleichzeitig das hämolytische System verstärkt wird.

Es entspricht dieses Vorgehen also den ursprünglich von NEISSER, BRUCK und SCHUCHT (siehe auch BRUCK und STERN) zur Wertbemessung der syphilitischen Sera eingeschlagenen Verfahren. Es hat sich uns in der Tat durch zahlreiche Paralleluntersuchungen, mit denen besonders die Herren Dr. HÖHNE und VON SZILY beschäftigt waren, ergeben, daß der quantitative Grad der Reaktionsfähigkeit ebenso durch eine Abstufung der Extraktdosen wie der Serummengen ermittelt werden kann. Sera, welche bereits in relativ geringen Mengen die WASSERMANNsche Reaktion geben, reagieren bei Verwendung einer einheitlichen Serumdosis auch bereits mit geringen Extraktmengen. Verwendet man also als größte Extraktdosis die höchst zulässige Menge, d. h. diejenige, deren doppeltes Multiplum gerade an und für sich der antikomplementären Wirkung noch entbehrt, so dürften Sera, deren Reaktionsfähigkeit mit dem zur Verwendung gelangenden Extrakte überhaupt noch festzustellen ist, dem Nachweise nicht entgehen. Man kann dann je nach der Extraktmenge, mit der eine positive Reaktion noch zu erzielen ist, zwischen stark und schwach positiven Reaktionen unterscheiden, wie das im Prinzip der NEISSER-BRUCKschen Wertbestimmung entspricht. CITRON unterscheidet vier verschiedene Stärken der Reaktion, wobei er sowohl die Extraktmenge als auch die Serummenge variiert. DETRE und VON BREZOWSKI bestimmen die minimale, positiv reagierende Serummenge. Im allgemeinen dürfte aber überhaupt in bezug auf die quantitative Beurteilung Vorsicht am Platze sein, da vergleichende Bestimmungen, wenn sie nicht gerade an ein und demselben Tage ausgeführt werden, wegen der großen Variabilität der verschiedenen Komponenten an Beweiskraft nicht unerheblich verlieren. Zudem scheint nach Erfahrungen der Autoren die Stärke der Reaktion durchaus nicht der Schwere des klinischen Krankheitsbildes parallel zu gehen.

Der Extrakt muß bei jedem Versuch gesondert mindestens in einfacher und doppelter Menge auf antikomplentäre Wirkung geprüft werden. Zweckmäßig ist die Anstellung einer kleinen Versuchsreihe mit abgestuften Extraktdosen*). Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit verschiedener Extrakte quantitativer Art sind nach allgemeiner Erfahrung vorhanden, und es ergibt sich daraus die Forderung, die Extrakte auszuwählen, d. h. neu zu beschaffende Extrakte in ihrer Wirksamkeit gegenüber alten, bereits erprobten Extrakten zu vergleichen. Der verschiedenen Wirksamkeit der Extrakte ist es offenbar zuzuschreiben, daß die Ergebnisse an positiven Reaktionen bei sichergestellter Syphilis prozentualiter so weitgehend differieren. Allerdings können diese Differenzen zu einem Teil auch durch die Verschiedenheit der Methodik bedingt sein. So wünschenswert es in praktischer Hinsicht wäre, bei sicherer Syphilis möglichst viele positive Reaktionen zu erhalten, so läuft man doch andererseits Gefahr, die Breite zu überschreiten, in der die Reaktion klinisch-spezifisch ist. Man wird daher vorläufig, solange man mit der Verschiedenheit der Extrakte zu rechnen hat, als das kleinere Übel vorziehen, einige syphilitische Sera zu übersehen und die Methodik dafür so zu gestalten, daß der positive Ausfall für Syphilis durchaus charakteristisch ist. In neuerer Zeit wird auch empfohlen, jedes Serum gleichzeitig gegenüber mehreren Extrakten zu prüfen.

Den Anlaß zu dieser Forderung boten die Erfahrungen, welche mit der WASSERMANNschen Syphilisreaktion beim Scharlach

*) Die Kontrolle mit normalem Extrakt ist natürlich auf Grund der neueren Erfahrungen nicht mehr erforderlich.

erhoben wurden. Bei Scharlachkranken ist das Blutserum besonders oft von den verschiedensten Autoren auf sein Verhalten bei der WASSERMANNschen Reaktion untersucht worden. Die Anregung dazu bot eine Mitteilung von MUCH und EICHELBERG, in welcher die Autoren berichteten, bei 25 Scharlachkranken in 40 % der Fälle eine positive Reaktion beobachtet zu haben. (Vgl. auch FRÄNKEL und MUCH, EICHELBERG.) Im Gegensatz dazu standen zahlreiche Nachprüfungen der Autoren. So beobachteten BRUCK, JOCHMANN und TÖPFER, HÖHNE, MEIER, SCHLEISNER u. a. überhaupt nur negative Reaktionen bei Scharlach; andere Autoren, wie BOAS und HAUGE, FUÀ und KOCH, HECHT, LATEINER und WILENKO (vgl. auch HÖHNE) beobachteten nur sporadisch sehr schwache Reaktionen, die aber mit denjenigen bei Syphilis nicht verwechselt werden konnten. Von besonderem Interesse erscheint die Arbeit von SELIGMANN und KLOPSTOCK. Diese Autoren berichten über zwei Versuchsserien, die mit demselben Extrakt angestellt wurden, aber zeitlich durch ein Intervall von ca. 5—6 Wochen getrennt waren. Die in der ersten Serie untersuchten 30 Scharlachfälle reagierten sämtlich negativ. In der zwetien Serie wiesen dagegen von 17 Scharlachfällen 13 eine vollständige Komplementbindung auf. Bei näherer Analyse zeigte es sich aber, daß der Extrakt nunmehr auch mit einigen Blutseris normaler Individuen positive Reaktion ergab. Die Autoren beziehen daher die zahlreichen positiven Befunde bei Scharlach in der zweiten Versuchsserie auf eine Veränderung des von ihnen benutzten Extraktes und glauben sie demgemäß nicht im Sinne einer Bestätigung der Beobachtungen von MUCH und EICHELBERG verwenden zu können.

Spätere Erfahrungen haben nun gezeigt, daß sich die verschiedenen Extrakte gegenüber Scharlachserum nicht gleichmäßig verhalten. HALBERSTÄDTER, MÜLLER und REICHE berichteten nämlich, daß sich unter den für die WASSERMANNsche Reaktion benutzten Extrakten sehr selten solche befinden, welche gleichzeitig die Fähigkeit haben, auch mit Serum von Scharlachkranken komplementbindend zu wirken. Allerdings sind die von ihnen beobachteten Hemmungen im allgemeinen recht geringe, und da die Reaktion, wenn sie überhaupt vorhanden ist, nach der übereinstimmenden Erfahrung der Autoren nur kurze Zeit besteht, so wird die klinische Brauchbarkeit der WASSERMANNschen Reaktion im Sinne der Syphilisdiagnostik, wie dies auch HALBERSTÄDTER, MÜLLER und REICHE betonen, dadurch nicht beeinträchtigt. Prinzipiell bestätigt wurden diese Befunde durch die Untersuchungen von BRUCK und COHN, die gleichfalls bei der Untersuchung einer Reihe von Extrakten einige fanden, welche mit dem Serum von Scharlachkranken mehr oder weniger oft positive Ausschläge ergaben. In gleichem Sinne sprechen die Erfahrungen von HÄNDEL und SCHULZ, die besonders darauf hinweisen, daß die Reaktionsbreite verschiedener Extrakte auch syphilitischen Seris gegenüber durchaus nicht kongruent ist. Auch sie konnten feststellen, daß manche Scharlachsera mit dem einen Extrakt positiv reagierten, während sie mit einem anderen Extrakt negative Reaktionen erzielten.

Hingewiesen sei auch auf die Beobachtung dieser Autoren, daß ein Extrakt, welcher aus der Leber eines an Scharlach gestorbenen Kindes gewonnen war, mit besonders vielen Scharlachseris reagierte, während der gleiche Extrakt durchaus nicht mit allen Seris von Syphilitikern, die mit anderen Extrakten Komplementbindung ergaben, positiv reagierte (vgl. hierzu HECHT, LATEINER und WILENKO, SCHLEISSNER).

Auch Seligmann schließt aus neuerlichen Untersuchungen, daß besondere Eigenschaften der Extrakte für die Reaktion mit Scharlachseris verantwortlich zu machen sind. Bei der Untersuchung einer Reihe von Scharlachseris mit neun verschiedenen Extrakten konnte er kein einziges finden, welches mit allen Extrakten gleichzeitig reagierte, obwohl die Syphilitikersera mit allen positive Reaktion ergaben. Dagegen zeigte es sich, daß die Sera mit einigen Extrakten positive Reaktion gaben, und ebenso wurden mit dem Serum von anderen Krankheiten mit manchen Extrakten positive Reaktionen erhalten. Seligmann glaubt daher, daß es keinen Extrakt gibt, der nicht irgendwie einmal mit einem nichtsyphilitischen Serum positiv reagieren könnte. Er hat daher die Ausführung der Reaktion in der Weise modifiziert, daß er sämtliche Sera gegenüber einer Reihe von verschiedenen Extrakten prüft, und sie nur dann als positiv im Sinne von Syphilis bezeichnet, wenn die Reaktion übereinstimmend mit allen Extrakten eine positive ist. Seligmann ist damit zu einwandfreien Ergebnissen gelangt, glaubt aber, daß für das besondere Verhalten der Scharlachsera auch besondere Eigenschaften derselben verantwortlich zu machen sind.

Jedenfalls hat sich wohl übereinstimmend aus der vielseitigen Analyse der Scharlachfrage ergeben, daß die praktisch-klinische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion in bezug auf die Syphilisdiagnostik dadurch nicht beeinträchtigt wird, zumal ja auch diejenigen Autoren, welche positive Befunde bei Scharlach verzeichnen, angeben, daß die Reaktion ziemlich rasch verschwindet. Auch aus dem Muchschen Laboratorium wurde später von Zeissler berichtet, daß bei der Untersuchung von 42 Scharlachseris nur dreimal eine positive Reaktion beobachtet wurde, während früher an gleicher Stelle bis zu 50 % positiv reagierende Sera aufgefunden werden konnten. Und ebenso berichtet Holzmann, daß die Reaktion bei Scharlach gelegentlich positiv ausfallen kann, daß aber der diagnostische Wert der Syphilisreaktion dadurch nicht beeinträchtigt wird.

Theoretisch ist das verschiedene Verhalten der Extrakte sicherlich von einem nicht geringen Interesse. Allerdings würde es daran erheblich verlieren, wenn es sich um quantitative Unterschiede handelte. Daß die Reaktionsbreite der Extrakte auch gegenüber Syphilitikerserum eine verschiedene ist, ist ja eine allgemeine Erfahrung, auf welche die Untersuchungen von Händel und Schultz, sowie Seligmann besonders hinweisen. Die schon erwähnte, im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie geübte Methodik trägt diesem Umstande Rechnung, indem die Reaktion stets mit absteigenden Extraktmengen angestellt wird. Zur näheren Analyse der hier angeschnittenen Frage wäre also eine quantitative Titrierung der Extrakte für das Syphilitikerserum erforderlich, und es würde sich darum handeln, festzustellen, ob die stärksten Extrakte gerade diejenigen sind, welche auch mit Scharlachseris gelegentlich reagieren. Wenn die Auffassung richtig ist, daß die Reaktionsfähigkeit des Serums nach Wassermann der Ausdruck einer quantitativen Steigerung einer normalen Serumqualität ist, so würde es sich eben praktisch an erster Stelle darum handeln, hoch wirksame Extrakte zu vermeiden, und lieber einen geringeren Prozentsatz positiver Befunde bei syphilitischen Affektionen in Kauf zu nehmen. In dieser Hinsicht scheint uns eine erschöpfende Beurteilung heute kaum möglich zu sein. Die Angabe von Seligmann, daß gerade zwei Extrakte sich durch besondere Häufigkeit der positiven Reaktion auszeichnen, würde vielleicht dafür sprechen, daß diese Extrakte für die Praxis

zu stark waren. Andererseits fällt bei Durchsicht der von SELIGMANN gegebenen Tabellen doch auf, daß oftmals eine direkte Inversion im Verhalten zweier Extrakte gegenüber zwei verschiedenen Scharlachseris wahzunehmen ist. Dieser Umstand dürfte für besondere Qualitäten der einzelnen Extrakte sprechen, wenn auch geringfügige Differenzen durch andere Momente bedingt sein könnten.

Zu wenig beachtet scheint uns die Frage, ob etwa bei positiven Reaktionen nichtsyphilitischer Sera ein zu geringer Gehalt der letzteren an hämolytischen Hammelblutambozeptoren die Schuld trägt. Bei der üblichen Anordnung wird ja durch den Ambozeptorgehalt des menschlichen Serums das hämolytische System ganz erheblich verstärkt, und es wäre immerhin denkbar, daß man bei ambozeptorarmen Seris bei sonst einwandfreier Versuchsanordnung an die Grenzen der klinischen Spezifität gelangt. An einen Mangel an normalen Ambozeptoren muß man aber nach vielen Erfahrungen besonders im juvenilen Alter denken, und vielleicht trägt der Einfluß gewisser Infektionen dabei noch zu besonderen Schwankungen bei. SACHS und RONDONI halten gerade aus diesem Grunde die Beobachtung des zeitlichen Reaktionsverlaufs für sehr erwünscht. Die zeitliche Beobachtung ermöglicht einerseits sehr rasch das Erkennen negativer Reaktionen, wenn ein Unterschied in den Röhrchen mit und ohne Extraktsubstanz überhaupt nicht wahrnehmbar ist. Andererseits muß eine erst später eintretende Hämolyse in den nur Menschenserum enthaltenden Kontrollröhrchen zur Vorsicht bei der Abgabe eines positiven Urteils mahnen.

Bei einer praktisch so bedeutsamen Methode, die zudem mit so variablen Komponenten arbeitet, war natürlich Gelegenheit zu zahlreichen Variationen gegeben, die auch zu der Angabe einer großen Reihe bereits heute nicht leicht unterscheidbarer Modifikationen geführt hat.

Die Bestrebungen, die einzelnen Quantitäten zu verringern, entsprechen einem natürlichen Bedürfnis, und ein derartiges Arbeiten ist natürlich einwandfrei, solange die Mengen gut dosierbar sind. Es handelt sich dabei lediglich darum, daß von den in der WASSERMANNschen Anordnung benutzten Mengen aliquote Teile genommen werden. So bedient sich WEIDANZ zur Verwendung kleinster Blutmengen der Kapillarpipetten und eines eigens konstruierten Brutschrankes, um den Verlauf der Reaktion vom Arbeitsplatze aus ständig kontrollieren zu können. Ähnlich verfahren DETRE und VON BREZOWSKI, die mit Kapillaren messen und in Petrischalen arbeiten. Wir selbst haben schon früher die einzelnen Flüssigkeitsmengen auf die Hälfte reduziert (vgl. die Darstellung von HÖHNE) und haben jüngst eine weitere Reduktion um die Hälfte vorgenommen. Wir benötigen demnach für jedes Versuchsröhrchen 0,025 ccm Meerschweinchenserum und 0,025 ccm Patientenserum. Die fünf Komponenten kommen in den Mengen von 0,25 ccm zur Anwendung, so daß wir in einem Gesamtvolumen von 1,25 ccm arbeiten; bei diesem Vorgehen kommen wir also mit 0,15—0,2 ccm Patientenserum aus, ohne daß das methodische Arbeiten an Exaktheit verliert oder zu diffizilen Abmessungen führt.

Was die eigentlichen Modifikationen anlangt, so lassen sie natürlich das von WASSERMANN und seinen Mitarbeitern entdeckte Prinzip unberührt. BAUER hat vorgeschlagen, den immunisatorisch erzeugten

Ambozeptor fortzulassen und sich mit den im Menschenserum vorhandenen normalen Hammelblutambozeptoren zu begnügen. In der Tat genügen die im normalen Menschenserum vorhandenen Ambozeptoren in der Regel, um in der WASSERMANNschen Versuchsanordnung vollkommene Hämolyse hervorzurufen. Indes ist ein Mißstand bei der BAUERschen Modifikation darin zu erblicken, daß der Ambozeptorgehalt des Menschenserums weitgehenden Schwankungen unterworfen ist. Ist man daher, wie BAUER von vornherein angegeben hat, in manchen Fällen, und besonders dann, wenn es sich um das Serum von Säuglingen handelt, genötigt, doch noch ein zweites Serum als Ambozeptorträger hinzuzufügen, so können andererseits durch die Schwankungen des Ambozeptorgehalts, auch wenn die Hämolyse in den Kontrollen vollständig ist, Störungen interferieren. Denn man verliert unbedingt das Urteil darüber, ob der Extrakt bei der Stärke des durch das gerade zu untersuchende Serum gegebenen hämolytischen Systems an und für sich eine antikomplementäre Wirkung entfaltet. Hat man zufällig ein ambozeptorreiches Serum zur Kontrolle, ein ambozeptorarmes zur Prüfung, so kann immerhin durch den Extrakt allein eine Hemmung der Hämolyse eintreten, ohne daß es sich um eine echte WASSERMANNsche Reaktion handelt. Natürlich werden derartige Fälle zu den Seltenheiten gehören, und es widerspricht dem erwähnten Einwand daher nicht, wenn eine Reihe von Autoren, wie HINRICHS, GROSS und VOLK, BERING, BECKERS u. a. zu einer vollkommenen Bestätigung der Brauchbarkeit der BAUERschen Modifikation gelangten, ja sogar in Übereinstimmung mit BAUER noch eine größere Feinheit derselben auffinden konnten. Der letztere Umstand erscheint nicht wunderbar, da ja eben durch das Fortlassen des Immunambozeptors die Stärke des hämolytischen Systems vermindert wird, birgt aber eben gerade die charakterisierte Gefahr in sich. In diesem Sinne haben sich auch R. BAUER und MEIER ausgesprochen, und neuerdings sind von MEIROWSKY gleichsinnige Bedenken geäußert worden.

Allerdings berichtete BAUER letzthin über ein eigenartiges Phänomen, welches darin besteht, daß die Hämolyse bei gleichzeitiger Verwendung von Menschenserum und Immunserum nicht im Sinne einer einfachen Summation verstärkt würde, sondern in weit höherem Maße. Es handelt sich jedoch um die Verwendung alten Meerschweinchenserums und um eine Erscheinung, die noch der Aufklärung bedarf. Bei Verwendung von frischem Meerschweinchenserum als Komplement dürfte diese Störung vermieden sein.

Wenn man sich der BAUERschen Modifikation bedient, so ist jedenfalls die von BAUER gegebene Vorschrift, ein annäherndes Maß für den Ambozeptorgehalt durch die zeitliche Beobachtung des Eintritts der Hämolyse zu gewinnen, äußerst zweckmäßig. Ähnliche Bedenken wie die bereits geäußerten wurden letzthin auch von C. STERN geltend gemacht (vgl. hierzu J. BAUER).

Der eigentliche Vorteil der BAUERschen Modifikation dürfte wohl darin gelegen sein, daß die Stärke des hämolytischen Systems reduziert wird, und in der Tat arbeitet man ja nach der WASSERMANNschen Versuchsanordnung stets mit einem mehr oder weniger großen Ambozeptorüberschuß. Jedoch hat dieser Ambozeptorüberschuß seinen wesentlichen Vorteil darin, daß die Fehlerquellen auf ein Minimum reduziert werden, wenn auch andererseits ein ambo-

zeptorreiches, schwach positives Serum dem Nachweis entgehen kann. Um diesem Nachteile zu entgehen, ist bereits von G. MEIER aus dem WASSERMANNschen Laboratorium vorgeschlagen worden, den Versuch zeitlich zu beobachten und das Resultat bereits dann festzustellen, wenn alle Kontrollen komplett gelöst sind. R. BAUER und MEIER schlagen zu einer Regulierung der Wirkungszeit vor, die hämolytische Kraft des Komplements gleichzeitig in absteigenden Mengen zu bestimmen.

M'KENZIE verfährt in der Weise, daß er Reihen mit absteigenden Mengen des Meerschweinchenserums ansetzt, die absorbierte Komplementmenge quantitativ bestimmt und die Reaktion dann als positiv bezeichnet, wenn durch das Zusammenwirken von Extrakt und Serum mindestens fünf Komplementdosen mehr absorbiert werden, als sich aus einem Summierungseffekt der beiden Komponenten ergeben würde.

In engem Zusammenhang mit den hier diskutierten Umständen steht die Frage nach der Beurteilung der Reaktion. Es handelt sich besonders darum, ob auch partielle Hemmungen bei einwandfreien Kontrollen als positiv angesprochen werden sollen. Das WASSERMANNsche Laboratorium (vgl. R. BAUER und MEIER) steht auf dem Standpunkt, daß »für Diagnosestellung in zweifelhaften Fällen nur komplette Hemmungen der Hämolyse entscheidend sein sollen«, und daß die Beurteilung inkompletter Hemmung der Übung und Erfahrung des einzelnen anheimgestellt werden soll. CITRON betrachtet unvollständige Hemmungen bei einwandfreien Kontrollen als positiv, und auch PLAUT hält es für statthaft, auf partielle Hemmung eine positive Diagnose zu stellen. In der Tat dürfte die praktische Erfahrung hier eine wichtige Rolle spielen und rasch die Beobachtung derart schärfen, daß man auch unvollständige Hemmungen, wenn sie nicht geradezu geringgradige sind, besonders bei zeitlicher Kontrolle als positiv ansprechen kann.

Durch den überaus wechselnden Gehalt des menschlichen Blutserums an normalen Hammelblutambozeptoren ist jedenfalls ein Umstand gegeben, der die Durchsichtigkeit der Versuchsanordnung insofern beeinträchtigt, als das hämolytische System in jedem einzelnen Versuch mehr oder weniger verschieden stark ist. Indes scheint es, daß ein Ambozeptorüberschuß in ziemlich weiten Grenzen nur äußerst selten das Zustandekommen der Reaktion verhindert, und bei geringem Ambozeptorgehalt ist durch den Zusatz des Immunambozeptors genügend vorgesorgt. Für die quantitative Beurteilung der Reaktionsstärke des Serums spielt hingegen der wechselnde Ambozeptorgehalt eine störende Rolle. Bereits SACHS und ALTMANN haben es daher als wünschenswert bezeichnet, die Hammelblutkörperchen durch eine andere Blutart zu ersetzen, für die im menschlichen Serum Ambozeptoren fehlen. Jedoch zeigte sich bei Verwendung von Rinderblut, daß die menschlichen Sera fast immer die Hämolyse an und für sich hemmten, wie man übrigens auf theoretischer Basis erwarten mußte. Unsere eigenen weiteren Erfahrungen über den Ersatz des Hammelblutes durch Rinderblut sind nicht günstige gewesen. Auch die Untersuchungen von BALLNER und VON DECASTELLO zeigen, wie oft menschliche Sera gegenüber dem Rinderblutsystem antihämolytisch wirken können (die Erscheinung wird von den genannten Autoren als »autotrope« Wirkung bezeichnet), und sie demonstrieren gleichzeitig, daß die Gefahr der Vortäuschung positiver Reaktionen bei Verwendung des Rinderblutes erheblich größer wird (vgl. hierzu BRUCK, R. BAUER und MEIER, J. BAUER). Natürlich läßt sich aber diese Fehlerquelle durch Verwendung geeigneter Ambozeptor- oder Komplementmengen aus-

schalten, wie auch M'Kenzie und Browning mit Erfolg Rinderblut benutzt haben. Detre und von Brezowsky verwenden Pferdeblut und als Hämolysin Normal- oder Immunserum vom Kaninchen*).

Will man das Hammelblut durch eine andere Blutart ersetzen, so erscheint es insofern am rationellsten Menschenblutkörperchen zu wählen, als dann eine Beeinflussung der Blutkörperchen durch das Patientenserum fast stets ausgeschlossen erscheint. Die Verwendung von Menschenblutkörperchen ist in der Tat zuerst von Tschernogubow empfohlen worden**). Auch Noguchi hat neuerdings vorgeschlagen, Menschenblut zu verwenden unter Benutzung von Immunserum vom Kaninchen und Meerschweinchenserum als Komplement. Es sei jedoch hier ausdrücklich auf eine Fehlerquelle hingewiesen, welche bei der Verwendung eines Immunserums für Menschenblut interferieren kann, wenn auch die Wahrscheinlichkeit ihrer Interferenz nicht immer eine große ist. Bei derartigen Kombinationen sind nämlich stets menschliche Bestandteile (des Serums) und Antimenschenserum, also Antigen und Antikörper, im Reaktionsgemisch vorhanden, und es ist dadurch die Möglichkeit gegeben, daß außer der Wassermannschen Reaktion ein zweiter echter Komplementbindungsvorgang teilnimmt. Wir möchten es daher nicht unterlassen, gerade wegen dieser komplizierenden Verhältnisse zu besonderer Vorsicht bei der Verwendung einer Kombination von Menschenblut und Immunambozeptoren zu mahnen***). Verwiesen sei auch auf das von Noguchi ausgearbeitete Verfahren, die zur Reaktion notwendigen Reagenzien auf Filtrierpapier anzutrocknen und als quantitativ dosierbare Reagenzpapiere zu verwenden.

Eine von Hecht angegebene Vereinfachung schließt sich dem Bauerschen Prinzip an (vgl. auch Tschernogubow), indem sie die menschlichen Hammelblutambozeptoren verwendet und gleichzeitig das im Menschenserum vorhandene Komplement. Dieses Verfahren ist eigentlich am einfachsten, da es außer dem Hammelblut und dem Extrakt nur noch das zu untersuchende Patientenserum benötigt. Aber außer den bereits geäußerten Bedenken, die gegenüber der Bauerschen Modifikation entstehen können, kommt hier vom theoretischen Standpunkt noch weiter hinzu, daß einmal wiederum der Komplementgehalt der Sera in großem Maße variieren kann†), dann aber die Verwendung aktiver Sera prinzipiell nicht einwandfrei erscheint. Wie nämlich bereits Sachs und Altmann gezeigt haben, und wie Boas durchaus bestätigen konnte, werden die menschlichen Sera durch das übliche Inaktivieren bereits mehr oder weniger stark in ihrer Reaktionsfähigkeit herabgesetzt. Die Gefahr der Verwendung aktiver Sera liegt aber darin, daß die Reaktions-

*) Verwiesen sei auf die von Detre und Brezowsky ausgearbeitete Methode der Fixierung der Reaktion auf Filtrierpapier.

**) Tschernogubow verwendet als Komplement gleichzeitig das zu untersuchende Patientenserum und als Ambozeptor ein inaktives Hämolysin für Menschenblut. Die Herkunft ist nicht angegeben, indes erwähnt Noguchi, daß Immunambozeptoren vom Kaninchen für Menschenblut durch Menschenkomplement nicht aktiviert werden. Neuerdings hat Tschernogubow seine Methodik wieder verändert und benutzt Meerschweinchenblut.

***) Zudem dürfte für Laboratorien die Beschaffung von Hammelblut nicht die geringsten Schwierigkeiten bieten, und die Wassermannsche Reaktion gehört unseres Erachtens trotz aller Modifikationen zu denjenigen Methoden, welche nur in besonders darauf eingerichteten Arbeitsstätten ausgeführt werden sollten.

†) Jedoch glaubt Hecht durch neuerliche Untersuchungen seine Modifikation auf sichere Basis gestellt zu haben.

breite nicht immer klinisch-spezifisch ist. Es ist daher kein Wunder, daß man durch Verwendung von Menschenkomplement (d. h. aktiven Patientenserum) insofern eine Verfeinerung erhält, als mehr positive Reaktionen entstehen. Die Ursache braucht aber durchaus nicht in einem Ersatz des Meerschweinchenserums durch Menschenkomplement gelegen zu sein, wie dies M. STERN annimmt, die die Methode dahin modifiziert hat, daß sie Immunserum für Hammelblut als Ambozeptor und das Patientenserum gleichzeitig als Komplement verwendet. Es dürfte sich vielmehr aller Wahrscheinlichkeit nach einfach um die von SACHS und ALTMANN entdeckte Tatsache handeln, daß aktive Sera stärker reagieren als inaktivierte. Will man die größere Empfindlichkeit auf eine andere Ursache beziehen, so müßte sich diese Schlußfolgerung auf Versuche gründen, die die STERNsche oder HECHTsche Modifikation mit der ursprünglichen WASSERMANNschen Methode unter Verwendung von aktivem Serum vergleichen. Erwähnt sei schließlich noch, daß MASLAKOWETZ und LIEBERMANN normales Schweineserum als Hämolysin für Hammelblut an Stelle der Kombination von Immunambozeptoren und Meerschweinchenkomplement empfehlen.

Was nun die Bewertung der mit der WASSERMANNschen Reaktion erhaltenen Resultate anlangt, so ist natürlich die wichtigste Frage diejenige, ob der positive Ausfall für eine syphilitische Erkrankung oder Infektion charakteristisch ist. Die Frage ist um so wichtiger, als es sich ja bei dem Phänomen, wie schon auseinandergesetzt wurde, nicht um eine Antikörperwirkung auf eine für den Infektionserreger spezifische Komponente handelt. Trotz aller Wandlungen der theoretischen Auffassung hat aber die praktische Bedeutung des neuen Verfahrens sukzessive zugenommen, da sich eben immer mehr gezeigt hat, daß die Reaktion für die Krankheit durchaus charakteristisch ist. Es kann hier nicht auf die große Zahl von Arbeiten im einzelnen eingegangen werden, welche über die klinische Brauchbarkeit der WASSERMANNschen Reaktion berichten. Die Scharlachfrage haben wir bereits oben erörtert, mit der Konsequenz, daß das gelegentliche sporadische Auftreten der Reaktionsfähigkeit mit einzelnen Extrakten die Bedeutung der WASSERMANNschen Reaktion für die Syphilisdiagnostik in keiner Weise tangiert. Hier sei darauf hingewiesen, daß von einer Reihe von Autoren im Anschluß an die von LANDSTEINER, MÜLLER und PÖTZL mitgeteilten Untersuchungen bei Trypanosomeninfektion analoge Erscheinungen aufgefunden wurden (vgl. hierzu die Versuche von LEVADITI und YAMANOUCHI bei der Schlafkrankheit). Auch bei anderen Protozoenkrankheiten wurde gelegentlich über positive Befunde berichtet, so von MICHAELIS und LESSER, MUCH und EICHELBERG bei Malaria (vgl. hingegen negative Resultate der Autoren, so R. BAUER und MEIER, MICHELI und BORELLI u. a.), von HOFFMANN und BLUMENTHAL, sowie A. NEISSER, BRUCK und STERN, bei Frambösia tropika*). Es handelt sich ja hier um Krankheiten, die wenigstens in unseren Breiten die Praxis der WASSERMANNschen Reaktion nicht beeinträchtigen können. Auch kommt ein ganz analoges Phänomen, wie im Anschluß an die von EITNER mitgeteilten Befunde

*) Vgl. hierzu jedoch CASTELLANI.

von zahlreichen Autoren festgestellt werden konnte, bei der Lepra vor. Jedoch unterscheiden sich die Leprasera nach Meier (vgl. R. Bauer und Meier) insofern von den syphilitischen, als sie auch mit Tuberkulin komplementbindend wirken. Im übrigen haben aber die zahlreichen Nachprüfungen der Autoren, die den grundlegenden Arbeiten des Wassermannschen Laboratoriums, der A. Neisserschen Klinik und den auf breiter Basis angelegten Untersuchungen Citrons folgten, immer mehr gezeigt, daß es sich bei der Wassermannschen Reaktion um ein für Syphilis charakteristisches Phänomen handelt, so daß, von den erwähnten Ausnahmen abgesehen, die positive Reaktion für Syphilis spricht. Die negative Reaktion kann keine entscheidende Beweiskraft beanspruchen, da sich übereinstimmend ergeben hat, daß in allen Stadien ein mehr oder weniger großer Prozentsatz sichergestellter Fälle von Syphilis negativ reagieren kann. Der Prozentsatz der positiven Befunde weicht bei den einzelnen Untersuchern oft nicht unerheblich ab, was durchaus verständlich erscheint, wenn man berücksichtigt, daß die Reaktionsfähigkeit der Extrakte verschieden stark ist, und daß die Beurteilung des positiven Befundes einen gewissen Spielraum zuläßt. Es sei in dieser Hinsicht und auch in bezug auf die praktischen Fragen auf die zusammenfassenden Darstellungen von Citron und Plaut verwiesen, sowie auf die kaum übersehbare Literatur von Einzelarbeiten*), die sich aus allen Disziplinen der Medizin in den Zeitschriften und Wochenschriften finden. Besonders instruktiv sind die Diskussionen, welche sich an die Vorträge Citrons im Verein für innere Medizin in Berlin (1907), von Fleischmann, Blasko und Citron in der Berliner Medizinischen Gesellschaft (1908), von Neisser und Wassermann auf dem Wiener Kongreß für innere Medizin (1908), von Neisser und Bruck auf dem Frankfurter Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft (1908), von Nonne und Wassermann in der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte (Heidelberg, 1908), von Elias, Porges, Neubauer und Salomon, sowie R. Bauer und Meier in der Gesellschaft der Ärzte in Wien (1908), endlich von Blaschko und Lesser im Verein für innere Medizin in Berlin (1909) entsponnen haben. Im Detail auf die praktische Seite der Frage einzugehen, scheint uns an dieser Stelle nicht angängig zu sein.

Die Wassermannsche Reaktion hat sich dank ihrer außerordentlichen Leistungsfähigkeit in allen Disziplinen der klinischen Medizin das Feld erobert, und auch auf den Sektionstisch ist sie von Fränkel und Much, sowie Pick und Proskauer mit Erfolg übertragen worden. Daß von den zahlreichen Autoren, welche die Reaktion bei einem mehr oder weniger großen klinischen Material anwandten, auch Fälle beobachtet wurden, in denen anamnestische Anhaltspunkte für Lues fehlten und die Reaktion trotzdem positiv ausfiel, kann nicht wunderbar erscheinen.

---

*) Neben schon genannten Autoren seien angeführt die Arbeiten von:

Baetzner, J. Bauer, R. Bauer und Meier, Beckers, Bering, Blaschko, Blumenthal und Roscher, Browning, Bruck und Stern, Bruhns und Halberstädter, Citron, Cohen, Detre, Fischer, Fischer und Meier, Fleischmann, Hancken, Heller, Höhne, Hoffmann und Blumenthal, Isabolinsky, Jadassohn, Karewski, M'Kenzie, Knöpfelmacher und Lehndorff, Kolle, Kroner, Leber, Ledermann, Lesser, Levaditi, Marie und ihre Mitarbeiter, Mauriac, G. Meier, L. Michaelis, Micheli und Borelli, Mühsam, R. Müller, Noguchi, Opitz, Plaut, Raviart, Breton und Petit, Rolly, Rossi, M. Stern, Thomsen und Boas, M. Wassermann und Meier, Wechselmann.

wenn man bedenkt, daß die klinische Diagnose bei einer latenten Lues oft unmöglich ist und die Anamnese nicht selten im Stich läßt (vgl. hierzu LESSER). Man wird daher aus vereinzelten positiven Befunden, die sich weder durch die klinische Diagnose, noch durch anamnestische Daten erklären lassen, mehr eine Schlußfolgerung auf die Feinheit der Reaktion als gegen ihre klinische Brauchbarkeit ziehen dürfen. Schwerwiegend wäre dagegen das gehäufte Auftreten positiver Reaktionen bei umschriebenen Krankheitsprozessen ohne Anhaltspunkte für Syphilis. Nun sind allerdings von einigen Autoren (MUCH und EICHELBERG, WEIL und BRAUN, ELIAS, NEUBAUER, PORGES und SALOMON) bei Untersuchung von Kontrollfällen ziemlich häufig positive Resultate erhalten worden. Wenn wir von der bereits erörterten Scharlachfrage absehen, so handelt es sich vorwiegend um infektiöse Prozesse, Tumoren, Diabetes usw., was die Autoren gewiß auch veranlaßt hat, in einem gewissen Grade von Kachexie ein gemeinschaftliches ursächliches Moment zu erblicken. Sprechen die Erfahrungen zahlreicher anderer Autoren (vgl. insbesondere das reichhaltige Material von R. BAUER und MEIER, eigene Untersuchungen [HÖHNE] usw.) durchaus gegen das Durchbrechen des für Syphilis charakteristischen Gepräges der Reaktion, so ist andererseits kaum zu verkennen, daß die Angaben über scheinbare Ausnahmen seltener werden, und man dürfte nicht fehl gehen, wenn man dafür Fortschritte in der Technik und Methodik verantwortlich macht. Es handelt sich auch bei denjenigen Fällen, in denen positive Reaktionen ohne Anhaltspunkte für Syphilis beschrieben wurden, sehr oft um unvollständige Hemmungen, und man wird daran denken müssen, daß vielleicht gerade bei den Krankheiten der erwähnten Art häufig solche Sera vorkommen, welche einen mangelhaften Ambozeptorgehalt besitzen oder gar an und für sich mehr oder weniger antihämolytisch wirken (in Analogie zu dem von NEISSER und DÖRING zuerst beschriebenen Phänomen). Gerade in derartigen Fällen, die bei Benutzung des Hammelblutsystems und zeitlicher Beobachtung des Eintritts der Hämolyse auffallen müssen, dürfte eine strenge Beurteilung unter peinlicher Berücksichtigung der Kontrollen am Platze sein. Jedenfalls tritt immer mehr eine erfreuliche Übereinstimmung in der klinischen Beurteilung der WASSERMANNschen Reaktion hervor, sodaß auch anfangs skeptische Autoren die hohe praktische Bedeutung der Methode anerkennen, die man in der Tat unter Berücksichtigung der früher erwähnten Ausnahmen als für Syphilis charakteristisch bezeichnen darf.

Auf die Bedeutung, welche der positive Ausfall der Reaktion für das ärztliche Handeln, insbesondere Prognose und Therapie besitzt, beabsichtigen wir an dieser Stelle nicht näher einzugehen. Viele hierher gehörige Fragen sind noch nicht einheitlich geklärt, und zur Orientierung dürften die bereits zitierten Arbeiten und Diskussionen hinreichend sein. Erwähnt sei jedoch hier der von CITRON entdeckte Einfluß der spezifischen Therapie auf die Reaktion, der in dem allmählichen Verschwinden derselben besteht und von zahlreichen Autoren (LESSER, MÜLLER, BRUCK und STERN, BOAS, BLASCHKO, PÜRKHEIMER, HÖHNE u. a.) bestätigt wird.

Von praktisch größter Wichtigkeit ist naturgemäß die Frage nach der Bedeutung der Reaktion. Von der ursprünglichen Auffassung aus, die das Phänomen als den Ausdruck einer Immunitätsreaktion ansprach, konnte man aus dem positiven Befund nur auf eine einmal stattgehabte Infektion schließen. Da man über das wirkliche Wesen der nachweis-

baren Blutveränderung heute aber gänzlich im unklaren ist, so kann man sich auf theoretischer Basis leider auch kein begründetes Urteil darüber bilden, was die Reaktion aussagt. Hier kann nur Statistik und Empirie entscheiden. Es scheint aber doch, daß man heute mehr der zuerst von CITRON ausgesprochenen Auffassung zuneigt, nach welcher die positive Reaktion das Vorhandensein eines aktiven syphilitischen Prozesses bedeutet. Es spricht hierfür besonders der Umstand, daß bei manifesten Symptomen das Blutserum am häufigsten positiv reagiert und andererseits auch bei positiver Reaktion im Latenzstadium ein Einfluß der Quecksilbertherapie durch das Verschwinden der Reaktion sich dokumentiert. CITRON will daher nur dann von latenter Lues sprechen, wenn beim Fehlen klinischer Symptome auch die WASSERMANNsche Reaktion negativ ausfällt.

Einer kurzen Besprechung bedarf noch die Anwendung der WASSERMANNschen Reaktion auf die Psychiatrie, insbesondere auf die Serodiagnostik der Tabes und Paralyse. Die grundlegende Entdeckung von WASSERMANN und PLAUT, daß die Zerebrospinalflüssigkeit bei progressiver Paralyse fast stets positiv reagiert, erfuhr sehr bald eine vollinhaltliche Bestätigung durch die Nachprüfungen von MARIE und LEVADITI, sowie MORGENROTH und STERTZ*). Im Anschluß daran konnte SCHÜTZE ganz analoge Verhältnisse bei der Tabes konstatieren, und die Anwendung der WASSERMANNschen Reaktion erwies sich daher geeignet, eine mächtige Stütze zu bilden für die stets von zahlreichen Forschern vertretene Auffassung der Tabes und Paralyse als metasyphilitische Erkrankungen. Auch diese Untersuchungen wurden sogleich von CITRON bestätigt und von SCHÜTZE auf breiter Basis fortgesetzt. Es zeigte sich dann auch, daß bei Tabes und Paralyse nicht nur die Spinalflüssigkeit, sondern auch das Blutserum positiv reagiert. Ja, PLAUT kommt sogar auf Grund seiner Erfahrungen zu dem Schluß, daß das Paralytikerserum stets positiv reagiert; er hält daher den negativen Befund insofern für verwertbar, als er seiner Ansicht nach direkt gegen die Diagnose Paralyse zu sprechen geeignet ist. Die positive Reaktion der Spinalflüssigkeit kann differentialdiagnostisch verwertet werden, da die Spinalflüssigkeit nach den Erfahrungen von PLAUT, LEVADITI, RAVAUT und YAMANOUCHI, sowie STERTZ nur bei nervösen Erkrankungen syphilitischen Ursprunges positive Reaktion aufweist. Der positive Serumbefund beweist dagegen nur das Vorliegen einer syphilitischen Infektion. Bei Lues cerebri reagiert nach PLAUT die Spinalflüssigkeit im allgemeinen negativ, während bei Paralyse und Tabes die Spinalflüssigkeit in den meisten Fällen positiv reagieren soll. Nicht ganz einheitlich wird die Frage beantwortet, ob die WASSERMANNsche Reaktion bei Tabes und Paralyse häufiger in der Spinalflüssigkeit oder im Blutserum aufzufinden ist. Hatte man ursprünglich aus theoretischen Gründen bei diesen Erkrankungen die Spinalflüssigkeit als Untersuchungsmaterial herangezogen, so sind doch die meisten Autoren späterhin zu der Schlußfolgerung gelangt, daß das Blutserum in allen Fällen, in denen die Spinalflüssigkeit positiv reagiert, gleichfalls positiven Befund aufweist, ja sogar noch gesetzmäßiger. Diese Auffassung vertritt auch

*) Spinalflüssigkeiten reagieren häufig erst in größeren Mengen. Es empfiehlt sich außer 0,1 ccm auch stets 0,2 ccm (auf 1 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung berechnet) als Prüfungsdosis zu wählen. Inaktivieren scheint nicht erforderlich zu sein. Die Reaktionsfähigkeit der Spinalflüssigkeit soll nach OBREGIA und BRUCKNER auch langdauernder Fäulnis widerstehen.

Plaut in seiner monographischen Bearbeitung dieses Gebietes, während allerdings Marie, Levaditi und Yamanouchi, sowie Raviart, Breton und Petit bei Paralyse positive Reaktion bei Verwendung von Spinalflüssigkeit in zahlreicheren Fällen erhielten, als bei Verwendung des Serums. Bei der Tabes scheint gleichfalls die Reaktionsfähigkeit des Blutserums zu überwiegen, wenn auch die Erfahrungen der Autoren nicht ganz übereinstimmen (vgl. Schütze, Citron, Plaut*).

Was die anderen Körperflüssigkeiten anbelangt, so ist von Wichtigkeit die von Bab und Plaut aufgefundene Tatsache, daß auch die Milch syphilitischer Mütter positiv reagieren kann. Auch mit serösen Aszites-, Pleura-, Perikardflüssigkeiten konnten von Bab, sowie Pick und Proskauer positive Reaktionen erzielt werden; Esmein und Parvu glauben in einem Falle aus der stärkeren posititiven Reaktion der Aszitesflüssigkeit sogar auf den Sitz des syphilitischen Prozesses schließen zu können; jedoch ist bei den mannigfachen Schwierigkeiten quantitativer Beurteilung größte Vorsicht in bezug auf Schlußfolgerungen aus der Stärke der Reaktion geboten. Schließlich sei noch bemerkt, daß Blumenthal und Wile glaubten, das Serum auch durch den Urin ersetzen zu können, was jedoch von Höhne nicht bestätigt werden konnte.

2. Serodiagnostische Versuche bei einigen anderen Erkrankungen.

In diesem Abschnitte sollen noch diejenigen Untersuchungen Erwähnung finden, welche die Komplementbindungsreaktion der Serodiagnostik einiger anderer Infektionskrankheiten unter Verwendung von Organextrakten nutzbar zu machen suchten. Es handelt sich hier um Arbeiten, die zum großen Teil mit den Komplementbindungsreaktionen bei Verwendung von bakteriellen Antigenen oder mit der Serodiagnostik der Syphilis in engem Zusammenhang stehen, so daß eine Reihe von ihnen schon an früherer Stelle erwähnt werden mußte. So sind insbesondere die Komplementbindungsversuche bei Scharlach im vorigen Abschnitt erörtert worden. Hingewiesen muß hier auch werden auf frühere Untersuchungen von G. Meier, der Komplementbindung durch das Zusammenwirken des Serums keuchhustenkranker Kinder mit den Extrakten aus Lungen an Keuchhusten Verstorbener erhielt. (Vgl. hierzu den bereits erwähnten Nachweis von komplementbindenden Antikörpern gegenüber den Bordet-Gengouschen Keuchhustenbazillen.)

Etwas eingehender müssen wir aber hier zunächst auf die Lepra zurückkommen. Eitner berichtete als der erste über den Nachweis komplementbindender Stoffe in dem Serum eines Leprakranken unter Benutzung eines Extraktes aus Lepraknoten. Später konnte Eitner auch bei einem anderen Patienten die gleiche Reaktion erzielen, aber nicht nur mit einem leprösen Extrakt, sondern auch mit einem alkoholischen Extrakt aus Meerschweinchenherzen, also unter gleichen Bedingungen, unter denen die Wassermannsche Syphilisreaktion zustande kommt. Es ist ja bereits früher erwähnt worden, daß sich die Lepra in der Tat bisher als die einzige Krankheit herausgestellt hat, bei welcher in der Mehr-

*) Im übrigen sei bezüglich der Anwendung der Wassermannschen Reaktion in der Psychiatrie und Neurologie auf die erschöpfende Monographie von Plaut verwiesen (vgl. auch Nonne, Syphilis und Nervensystem, 2. Aufl., und neuere Arbeiten von Obregia und Bruckner, Pighini, Lesser, Rossi, Jarkowski und Rajchman, Mauriac, Marinesco usw.).

zahl der Fälle mit den zur Wassermannschen Syphilisreaktion benutzten Organextrakten positive Reaktion erzielt werden konnte. So wurde dieser von Eitner erhobene Befund sehr bald von Wechselmann und Meier, Elias, Porges, Neubauer und Salomon vollinhaltlich bestätigt, die auch mit Lezithin das gleiche Ergebnis erhielten. Meier (vgl. R. Bauer und Meier) stellte im Anschluß hieran ausgedehnte Untersuchungen mit den Seris von Leprakranken an und konnte feststellen, daß die Komplementbindungsreaktion bei Lepra in Analogie zu dem Verhalten des Serums bei Syphilis in zahlreichen Fällen positiv ausfällt, daß sich die positive Reaktionsfähigkeit allerdings nur auf die tuberösen floriden Fälle erstreckt und bei makulo-anästhetischer Lepra nicht vorhanden ist. Jedoch soll sich das Serum von Leprakranken nach Meier von den syphilitischen Seris darin unterscheiden, daß es auch mit Tuberkulin starke Komplementbindung ergibt. Allerdings glauben Slatinéanu und Daniélopolu, daß die Komplementbindung mit Tuberkulin durch eine gleichzeitige Infektion mit Tuberkulose bedingt ist. Die genannten Autoren kamen unabhängig von Meier zu den gleichen Ergebnissen und berichten außerdem, daß auch die Zerebrospinalflüssigkeit bei Leprakranken mit Organextrakten, aber nicht mit Lezithin positive Komplementbindungsreaktion ergibt. Über analoge Ergebnisse wie Meier berichteten Bruck und Gessner, und auch eine Reihe anderer Autoren (Ledermann, Sugai, Gaucher und Abrami, Jundell, Almkvist und Sandmann und andere) bestätigen das häufige Vorkommen der Komplementbindungsreaktion bei Lepra (vgl. auch die Untersuchungen von Mezincecscu über die Beziehungen der von ihm in Rumänien beobachteten lepraartigen Erkrankung der Ratten zur menschlichen Lepra mit der Komplementbindungsmethode).

Eine größere Reihe von Arbeiten beschäftigt sich ferner mit Komplementbindungsversuchen bei Trypanosomen- und Spirilleninfektionen. Bereits Citron hat auf die Anwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion für Protozoeninfektionen auf Grund einiger mit Tsetsetrypanosomen ausgeführter Versuche hingewiesen und an späterer Stelle mitgeteilt, daß es sich um eine Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Organextrakten tsetsekranker Meerschweinchen mit dem Serum von Kaninchen, denen Blut oder Organextrakt tsetsekranker Ratten injiziert waren, handelte (vgl. auch Weber). Näheres berichten zuerst Landsteiner, Müller und Pötzl, die unter Verwendung von normalen Organextrakten, also in Analogie zu dem Vorgang bei der Wassermannschen Syphilisreaktion, mit dem Serum von Kaninchen, die mit Dourinetrypanosomen oder mit Trypanosoma gambiense infiziert waren, Komplementbindung erhielten. Den Einwand, daß es sich um ein normales Verhalten der Kaninchensera handelte, schalteten sie dadurch aus, daß sie die Sera vor und nach der Infektion untersuchten. In der Tat ist die von mehreren Autoren (vgl. Fleischmann, Levaditi und Yamanouchi, Michaelis u. a.)*) beschriebene Fähigkeit des normalen Kaninchenserums, in mehr oder weniger hohem Grade zusammen mit Organextrakten Komplementbindung zu bedingen, eine Schwierigkeit bei der Beurteilung derartiger Tierversuche. Die Ergebnisse der Nachprüfungen sind sehr verschiedenartig. Während Levi della Vida (Meerschweinchenserum) unter Verwendung von Extrakten aus Trypanosomen

*) Blumenthal glaubt hierfür Kokzidieninfektionen verantwortlich machen zu können (vgl. jedoch Manteufel).

Komplementbindung nicht nachweisen konnte, bestätigten HARTOCH und YAKIMOFF die von LANDSTEINER, MÜLLER und PÖTZL erhobenen Befunde (unter Verwendung von Extrakten von Lebern normaler und trypanosomenkranker Meerschweinchen ohne unterschiedliches Ergebnis). LEVADITI und YAMANOUCHI konnten bei einem Teil der von ihnen untersuchten Sera von Kaninchen, die mit Trypanosomen infiziert waren, gleichfalls einen stärkeren Grad von Komplentbindung auffinden, als bei normalen Kaninchenseris, wenn auch die Reaktion nicht sehr stark gewesen zu sein scheint. Auch BLUMENTHAL erhielt bei Dourine-Ratten gelegentlich positive Ergebnisse. LEVADITI und YAMANOUCHI haben auch Serum und Spinalflüssigkeit bei der menschlichen Schlafkrankheit in einigen Fällen untersucht, ohne positive Ergebnisse zu erhalten. Jedoch waren die betreffenden Individuen mit Atoxyl behandelt worden und ihr Blut trypanosomenfrei. LEVADITI und NATTAN-LARRIER beschreiben neuerdings auch positive Komplementbindungsreaktionen bei Hundepiroplasmose unter Verwendung von Extrakt aus syphilitischer Leber. SCHILLING und VON HÖSSLIN stellten Komplementbindungsversuche unter Verwendung von alkoholischen Leberextrakten bei mit Trypanosomen infizierten Kaninchen an, gelangten aber wegen der individuellen Variationen zu dem Schluß, daß Kaninchen für derartige Versuche ungeeignet sind. Auch die übrigen Versuche der genannten Autoren, die an Rindern, Ratten, Meerschweinchen vorgenommen wurden, führten nicht zu befriedigenden Ergebnissen. KOLLE und SCHATILOFF haben Untersuchungen über Komplementbindung bei Rekurrenserkrankung des Menschen und experimenteller Rekurrensspirochätose der Mäuse und Ratten angestellt. Die Tierversuche führten zu negativen Ergebnissen und ebenso diejenigen mit dem Serum von fiebernden rekurrenskranken Menschen; dagegen konnte mit menschlichem Rekonvaleszentenserum Komplementbindung erzielt werden, die sich als streng spezifisch erwies, indem die aus Rußland stammenden Sera nur mit Extrakten, welche aus dem russischen Stamm gewonnen waren, aber nicht mit denjenigen aus amerikanischen oder afrikanischen Spirochäten reagierten. Diese Untersuchungen stehen allerdings mit den bereits früher von MANTEUFEL erhobenen Befunden insofern in Widerspruch, als dieser Autor bei der experimentellen Rekurrensinfektion der Ratte und bei der Spirochätenseptikämie der Hühner Komplementbindung erhalten hatte, die sich aber nicht als spezifisch erwies. Schließlich haben MANTEUFEL und WOITHE über ausgedehnte Versuchsreihen bei Trypanosomeninfektionen berichtet; sie verwandten wässerige und alkoholische Extrakte aus den Lebern normaler und trypanosomenkranker Kaninchen und Meerschweinchen und geben schätzungsweise an, »bei den Seris mit Trypanosomen infizierter Tiere im allgemeinen öfters eine Komplementbindungsreaktion beobachtet zu haben als bei normalen«. Jedoch sind sie auf Grund ihrer Erfahrungen der Ansicht, daß »ein enger Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und der Serumreaktion, so zwar, daß man die letztere als den Indikator einer konstitutionellen Erkrankung ansehen kann, nicht besteht«. Aus alledem dürfte sich ergeben, daß eine diagnostische Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion für Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen noch zweifelhaft erscheinen muß*). Erwähnt sei

---

*) Vgl. auch die im Anschluß an die Referate von HARTMANN und SCHILLING auf der zweiten Tagung der mikrobiologischen Vereinigung stattgehabte Diskussion (Centralbl. f. Bakt. 1908, I. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft).

schließlich noch, daß von Hartoch und Yakimoff über Komplementschwund bei experimentellen Trypanosomeninfektionen berichtet und dieser Vorgang mit einer in vivo stattfindenden Komplementbindung in Zusammenhang gebracht wurde.

Auch bei Lyssa sind Versuche über die Anwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion unternommen worden. Die ersten Versuche rühren von Centanni her, denen dann die Untersuchungen von Heller und Tomarkin, sowie Friedberger folgten. Es ergab sich, daß das Komplementbindungsverfahren zur Diagnose der Lyssa nicht verwertbar ist. Zu gleichen negativen Ergebnissen führten die Untersuchungen von Satta und Donati, die in Analogie zu der Syphilisreaktion vorgingen.

Bei Malaria versuchte de Blasi unter Verwendung eines Extraktes aus dem Blute eines Malariakranken als Antigen Komplementbindung zu erhalten; die Versuche verliefen negativ. Verwiesen sei auf schon früher erwähnte einzelne Beobachtungen einiger Autoren (L. Michaelis und Lesser, Much und Eichelberg) über positive Komplementbindung bei Malaria unter Verwendung der zur Wassermannschen Reaktion dienenden Extrakte.

Ferner wird über Komplementbindungsversuche mit Vaccine und bei Variola berichtet. Im Gegensatz zu Jobling, der schwache Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum vaccinierter Kälber erhalten zu haben beschreibt, berichten Heller und Tomarkin, daß »trotz sorgfältigster Prüfung und mannigfacher Versuchsanordnung mit der Methode der Komplementverankerung im Immunserum mit Vaccine geimpfter und intravenös immunisierter Rinder gegenüber künstlichen Lymphaggressinen spezifische Stoffe nicht nachgewiesen werden konnten«. Ebenso fielen analoge Versuche von Bermbach negativ aus. Bei Variola vera berichtet indes Beintker Komplementbindung erhalten zu haben, und zwar mit Antiseris, welche von Kaninchen durch Injektion von Organextrakt Pockenkranker oder auch durch Injektion von Lymphe erhalten waren, und Lymphe als Antigen; ebenso konnte der gleiche Autor im Serum pockenkranker Menschen unter Verwendung von Kuhpockenlymphe als Antigen komplementbindende Stoffe nachweisen. Auch Sugai will Komplementbindung mit dem Serum von Pockenkranken erhalten haben unter Verwendung des Inhalts von Pockenpusteln oder von Kuhpockenlymphe als Antigen. Auch berichtet Sugai über das Vorhandensein von Antikörpern im Serum Vaccinierter.

Schließlich sei noch auf Untersuchungen Dedjulins verwiesen, der Komplementbindung durch das Zusammenwirken des Serums hogcholerakranker Schweine mit dem Knochenmarkextrakt der der gleichen Infektion erlegenen Tiere erhielt, während die Reaktion bei Verwendung eines Extraktes aus Schweinepestbazillen negativ ausfielen.

Von Marongiu wurde mitgeteilt, daß das Serum von trachomkranken Individuen im Verein mit trachomatösem Material Komplementbindung ergibt, während analoge Untersuchungen Römers negativ verliefen.

Literatur.*)

I. Zusammenfassende Darstellungen.

Armand-Delille, P. F., Anticorps, Antigènes et Déviation du Complément. — L'œuvre médico-chirurgical 1909, No. 55. Paris, Masson et Co.

Böhme, A., Bakteriolytische Sera. Kraus-Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909, Bd. 2. Jena.

Bordet, J., La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie 1909, II. Teil, Ref., Bd. 1, S. 1.

Citron, J., Die Methode der Komplementbindung in ihrer wissenschaftlichen und praktischen Bedeutung. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere 1908, Bd. 3.

Ders., Komplementbindung. Eulenburgs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl.

Ders., Klinische Bakteriologie, Protozoologie und Immunodiagnostik, in: Brugsch-Schittenhelms Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. Berlin, Urban und Schwarzenberg, 1908.

Ders., Die Technik der Bordet-Gengouschen Komplementbindungsmethode in ihrer Verwendung zur Diagnostik der Infektionskrankheiten, speziell der Syphylis, sowie zur Eiweißdifferenzierung. Kraus-Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909, Bd. 2. Jena.

Ehrlich, P., On immunity with especial reference to the relations existing between the distribution and the action of antigens. The Harben lectures for 1907, London 1908.

Fleischmann, P., Die Theorie, Praxis und Resultate der Serumdiagnostik der Syphilis. Dermatologisches Centralblatt 1908, 11. Jahrg.

Levaditi, C., und Roché, J., La Syphilis. Paris, Masson et Co., 1909.

Micheli, F., und Borelli, L., Lo stato attuale della sierodiagnosi della sifilide. Pathologica 1909, Anno 1, No. 5—9.

Much, H., Immunität, Tatsachen und Aussichten. Würzburger Abhandlungen 1909, Bd. 9, Heft 6—7, Würzburg, vgl. auch: Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 1909, Bd. 9.

Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. 2. Aufl. Jena, 1909.

Neisser, A., Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande. Berlin, Springer, 1906.

Plaut, F., Die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis in ihrer Anwendung auf die Psychiatrie. Jena, Gustav Fischer, 1909.

Porges, O., Über Kolloide und Lipoide in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Kraus-Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909, Bd. 2. Jena.

Rossi, O., Lo stato presente della sierodiagnosi nella tabe e nella paralisi progressiva. Rivista di patologica nervosa e mentale 1908, Anno 13.

Sachs, H., Die Hämolysine und die cytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der pathologischen Anatomie 1907, 11. Jahrg. Wiesbaden, J. F. Bergmann.

Ders., Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums. Kraus-Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909, Bd. 2. Jena.

Sobernheim, G., Die Lehre von der Immunität und von den natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus. Krehl-Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie 1909, Bd. 1. Leipzig, Hirzel.

Uhlenhuth, P., und Weidanz, O., Technik und Methodik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens, mit besonderer Berücksichtigung der forensichen Blut- und Fleischuntersuchung. Kraus-Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909, Bd. 2. Jena.

Weil, E., Die Komplementbindung und ihre praktische Verwertbarkeit Folia hämatologica 1907, 4. Jahrg.

II. Originalarbeiten.

Albarran und Jungano, XI. Session de l'Assoc. franç. d'urologie 10.—12. Okt. 1907.

*) Die Übersicht der Literatur reicht, ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu machen, bis zum April 1909.

Armand-Delille, P. F., Déviation du complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 65, p. 417.

Arrhenius, S., Versuche über Hämolyse. Meddelanden från K. Vetenskapskademiens Nobelinstitut, Bd. 1, und Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 11.

Axamit, O., Bakterienextrakt und Komplementablenkung. Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 42.

Bab, H., Diskussionsbemerkungen im Verein für innere Medizin. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 30, vgl. auch: Ebenda 1906, Nr. 49.

Baetzner, W., Die Bedeutung der Wassermannschen Serumreaktion für die Differentialdiagnose der chirurgischen Syphilis. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 7.

Bail, O., und K. Tsuda, Das Verhalten der Choleraimmunkörper bei der Bakteriolyse. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 48, Heft 2.

Dies., Versuche über Isolierung des Immunkörpers aus normalem Serum. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 51; vgl. auch: Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Ther. 1909, Bd. 1, Heft 4 u. 6.

Ballner, F., und A. von Decastello, Über die klinische Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion für die Serodiagnostik der Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 45.

Ballner, F., und H. Reibmayr, Über die Verwertbarkeit der Komplementablenkungsmethode für die Differenzierung von Mikroorganismen, nebst Bemerkungen über den Zusammenhang dieses Phänomens mit der Agglutinations- bzw. Präzipitinreaktion. Arch. f. Hyg., Bd. 64, vgl. auch: Münchener med. Wochenschrift 1907, No. 13.

Bang, J., und J. Forssmann, Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Hofm. Beitr. zur chem. Phys. u. Path. 1906, Bd. 8.

Bauer, J., Über den Nachweis der präzipitablen Substanz der Kuhmilch im Blute eines atrophischen Säuglings. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 22.

Ders., Über die Spezifität der biologischen Eiweißdifferenzierung. Arbeiten aus dem Königl. Institute für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. 1907, Heft 3. Jena.

Ders., Zur Methodik des serologischen Luesnachweises. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 16.

Ders., Über biologische Milchdifferenzierung. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 16.

Ders., Zum Wesen der Wassermannschen Luesreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 17.

Ders., Über die bei der Wassermannschen Luesreaktion wirksamen Körper und über die hämolytischen Eigenschaften der Organextrakte. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 10.

Ders., Das Kollesche und Profetasche Gesetz im Lichte der modernen Serumforschung. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 36.

Ders., Simplification de la technique du sérodiagnostic de la syphilis. Le semaine médicale 1908. Sept.

Ders., Über den Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung der Tuberkulose. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 2.

Ders., Zu den Bedenken des Herrn Dr. Karl Stern gegen die Bauersche Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1909, Nr. 17.

Ders., Zur technischen Vervollkommnung des serologischen Luesnachweises. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 10.

Bauer, R., und G. Meier, Zur Technik und klinischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 51.

Beckers, J. K., Zur Serodiagnostik der Syphilis. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 11.

Beneke, R., Zur Wassermannschen Syphilisreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 15.

Bergmann, G. von, und E. Savini, Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Prozessen. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4.

Bering, F., Die praktische Bedeutung der Serodiagnostik bei Lues. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 48.

Bermbach, P., Blutuntersuchungen auf Tuberkuloseimmunkörper. Zeitschrift für Tuberkulose 1908, Bd. 12/13.

Ders., Untersuchungen über den Impfschutz mittels der Bordetschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt. 1909, Bd. 49, S. 618.

Beintker, Über das Verhalten der Bordetschen Reaktion bei Variola. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 48, S. 500.

Bertarelli, E., Die Kapselbazillen, insbesondere ihre Systematik und die durch sie bedingten immunitären Reaktionen. Ebenda 1906, Bd. 37, S. 338. Ref.

Ders., Über die Immunisierung des gesunden Menschen mit Kochschem Tuberkulin. Ebenda 1908, Abt. 1, Bd. XLVIII, Heft 3, S. 353.

Besche, A. de, und Kon, Untersuchungen über die Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen mittels der Komplementbindung. Zeitschrift f. Hyg. 1909, Bd. 62, Heft 2.

Besredka, Le sérum antistreptococcique et son mode d'action. Ann. de l'Inst. Pasteur 1904, T. XVIII, p. 363.

Besredka und Dopter, Contribution à l'étude du role des streptocoques au cours de la scarlatine. Ibid, p. 373.

Blaschko, A., Die Bedeutung der Serodiagnostik der Syphilis für die Praxis. Med. Klinik 1908, Nr. 31, vgl. auch: Berliner klin. Wochenschrift 1908, N. 14.

Ders., Über die klinische Verwertbarkeit der Wassermannschen Reaktion. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 9.

Blasi, D. de, Sulla deviazione del complementi nella malaria umana. Ann. d'Igiene sperimentale 1907.

Blumenfeld, A., Gonokokkus und Meningokokkus. Bericht über den X. Kongreß poln. Ärzte und Naturforscher zu Lemberg 1907, S. 115—116.

Blumenthal, F., Diskussion in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschrift 1908, S. 618.

Blumenthal, F., und Roscher, Über die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion bei der Syphilis während der ersten. der Infektion folgenden Jahre. Med. Klinik 1909. Nr. 7.

Blumenthal, F., und U. J. Wile, Über komplementbindende Stoffe im Harn Syphilitischer. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 22.

Boas, H., Die Wassermannsche Reaktion bei »aktiven« und »inaktiven« Sera. Ebenda 1909, Nr. 9.

Ders., Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für die Therapie der Syphilis. Ebenda 1909, Nr. 13.

Boas, H., und G. Hauge, Zur Frage der Komplementablenkung bei Scarlatina. Ebenda 1908, Nr. 34.

Bordet, J., Sur le mode d'action des sérums préventifs. Ann. de l'Inst. Pasteur 1896, T. 10.

Ders., Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Ibid 1898. T. 12.

Ders., Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ibid 1900, T. 14.

Ders., Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. Ibid 1901, T. 15.

Ders., Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. Ibid 1904. T. 18.

Ders., Bemerkungen über Antikomplemente. Berliner klin. Wochenschrift 1906. Nr. 1.

Bordet, J., et F. P. Gay, Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. Ann. de l'Inst. Pasteur 1906, T. 20.

Dies., L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux. Ibid 1908, T. 22, No. 8.

Bordet, J., et O. Gengou, Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ibid 1901, T. 15.

Dies., Les sensibilisatrices du bacille tuberculeux. Compt. rend. d'Acad. des Sciences de Paris 1903, p. 351.

Dies., Le microbe de la coqueluche. Ann. de l'Inst. Pasteur 1906, T. XX.

Bordet, J., et O. Streng, Les phénomènes d'adsorption et la conglutinine du sérum de bœuf. Centralbl. f. Bakt. 1909, Bd. 49, Heft 2.

Brand, E., Über das Verhalten der Komplemente bei der Dialyse. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 34.

Braun, H., Über den Nachweis der Antigene mittels der Komplementbindungsmethode. Ebenda 1907, No. 50.

Brouha, Sur les propriétés du sérum des cancéreux au point de vue des anticorps des levures. Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. XXX.

Browning, C. H., Agglutination und Komplementschwund. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 15.

Browning, C. H., and I. M'Kenzie, Modifications of serum and organ extract due to physical agencies and their effect on the Wassermann syphilis reaction. Journ. of Path. and Bact. 1909, Vol. 13, p. 325.

Browning, C. H., und H. Sachs, Über Antiambozeptoren. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 20 und 21.

Bruck, C., Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 24.

Ders., Über spezifische Immunkörper gegen Gonokokken. Ebenda, Nr. 34.

Ders., Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 26.

Ders., Zur forensischen Verwertbarkeit und Kenntnis des Wesens der Komplementbindung. Ebenda, Nr. 47.

Ders., Die Serodiagnostik der Syphilis nach Wassermann, Neißer und Bruck. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis 1908, Bd. 91, S. 337; vgl. auch X. Dermatol. Kongreß Frankfurt a. M.

Ders., Über die klinische Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion für die Serodiagnostik der Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 50.

Bruck, C., und L. Cohn, Scharlach und Serumreaktion auf Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 51.

Bruck, C., und E. Gessner, Über Serumuntersuchungen bei Lepra. Ebenda 1909, Nr. 13.

Bruck, C., und M. Stern, Die Wassermann-A. Neißer-Brucksche Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 10/12.

Bruhns, C., und L. Halberstädter, Zur praktischen Bedeutung der Serodiagnostik der Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1909, Nr. 4.

Buchner, H., Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen und globuliziden Wirkungen des Blutserums. Arch. f. Hyg. 1893, Bd. 17.

Buxton, B. H., Bacteriolytic power of immune serum and the theory of complement diversion. Journ. of med. res. 1905, Vol. 13.

Calmette, Les sérums antivenimeux polyvalents. Mesure de leur activité. Compt. rend. Acad. sciences 1904, T. 138, p. 1079.

Calmette, Massol et Breton, La réaction d'activation du venin de cobra et la recherche des anticorps (Bordet-Gengou) dans le sérum et dans le lait des sujets tuberculeux ou suspects de tuberculose. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 65. p. 648.

Camus, J., et P. Pagniez, Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. Ibid 1901, T. 53, p. 734.

Cantacuzène, J., et C. Jonescu-Mihaiesti, Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des lapins immunisés contre la pepsine. Ibid 1909, T. 66, p. 53.

Castelleni, A., Comparative experimental studies on cases of Framboesia in various parts of the Tropics. Arch. f. Schiffs- u. Tropenkrankheiten 1908, Bd. 12, S. 311.

Centanni, E., Sulla diagnosi della rabbia par mezzo della sottrazione del complemento. Atti della R. Accademia dei fisiocritici in Siena 1906, Nr. 7.

Cernovodeanu, P., et V. Henri, Activation du pouvoir hémolytique de certains sérums par les sels de magnésium. Compt. rend de la Soc. de Biol. 1906, T. 60.

Chantemesse, L'Ophtalmo-diagnostic de la Fièvre typhoide. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 39.

Christian, M., und St. Rosenblat, Untersuchungen über Tuberkulose-Antikörper und Immunität. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 39, S. 2032.

Citron, J., Über natürliche und künstliche Aggressine. Centralbl. f. Bakt. 1906, Nr. 41.

Ders., Experimentelle Beiträge zur Beurteilung der Hogcholeragruppe. Zeitschr. f. Hyg. 1906, Bd. 53.

Ders., Über Komplementbindungsversuche bei infektiösen und postinfektiösen Erkrankungen, sowie bei Nährstoffen. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 29; vgl. auch Nr. 43.

Ders., Über Tuberkulose-Antikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 36.

Ders., Die Serodiagnostik der Syphilis. Ebenda, Nr. 43; vgl. auch Nr. 49.

Ders., Demonstration einer neuen Methode der Serodiagnose der Syphilis. Berliner med. Ges. Ebenda 1908, Nr. 9.

Citron, P., Die Bedeutung der modernen Syphilisforschung für die Bekämpfung der Syphilis. Ebenda, Nr. 10.
Ders., Über Aorteninsuffizienz und Lues. Ebenda, Nr. 48.
Ders., Über die Grundlagen der biologischen Quecksilbertherapie der Syphilis. Med. Klinik 1909, Nr. 3.
Citron, J., und F. Blumenthal, Diskussionsbemerkungen (Citron). Berl. med. Ges. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 46.
Citron, J. und K. Reicher, Untersuchungen über das Fettspaltungsvermögen syphilischer Sera und die Bedeutung der Lipolyse für die Seradiagnostik der Syphilis. Ebenda 1908, Nr. 30.
Ciuca, M., Sur la présence de fixateurs spécifiques dans le sérum antistreptococcique. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 65, No. 7, p. 326.
Ciuca, M., et C. Jonescu-Mihaiesti, Apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum des lapins vaccinés contre la trypsine. Ibid 1908, T. 65, p. 700.
Cohen, C., Die Serodiagnose der Syphilis in der Ophthalmologie. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 18.
Cohen, Meningite cérebro-spinale et tuberculose généralisée. Journ. méd. de Bruxelles 1906. No. 30.
Ders., Un cas de méningite cerebro-spinale fruste. Bulletin de la Société des sciences Bruxelles 1906, 1. 10.
Ders., Sur les propriétés sensibilisatrices du sérum d'un enfant convalescent de méningite cérebrospinale. Bulletin de la société royale des sciences médicales de Bruxelles 1906, 7. 5.
Cohn, S., Komplementbindende Tuberkulose-Antikörper und ihre Beziehungen zur Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 28.
Crendiropoulo, M., Sur le mécanisme la réaction Bordet-Gengou. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908, T. 22, F. 9.
Cruveilhier, L., Présence manifeste de sensibilisatrice ou fixateur dans un sérum préparé complètement dénué d'activité. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907, T. 62, p. 1027.
Czastka, W., Beziehungen der Pirquet-Reaktion zum Gehalt an Antikörpern. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 24.
Dautwitz, F., und K. Landsteiner, Über Beziehungen der Lipoide zur Serumhämolyse. Hofm. Beitr. zur chem. Phys. u. Path. 1907, Bd. 9.
Dedjulin, A., Versuche zum Nachweis des Erregers der Schweinepest mit Hilfe der Komplementbindung. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere 1907, S. 313.
Dembinsky, M., Contribution à l'étude de la sensibilisatriee du bacille tuberculeux. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904, T. 57, p. 502.
Detre, L., Über den Nachweis von spezifischen Syphilissubstanzen und deren Antigenen bei Luetikern. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 21.
Detre, L., und E. von Brezowsky, Die Serumreaktionen der Syphilis. Ebenda 1908, Nr. 49 und 50.
Dopter, Ch., Sensibilisatrice spécifique dysenterique dans le sérum des animaux vaccinés et des malades. Ann. de l'Inst. Pasteur 1905, T. 19.
Dungern, E. von, Beiträge zur Immunitätslehre. Münchener med. Wochenschrift 1900, Nr. 20 und 28.
Dungern, E. von, und A. F. Coca, Über Hämolyse durch Kombination von ölsaurem Natrium, Ölsäure, Kieselsäure und Serum. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 7.
Dies., Beitrag zum Wesen der Antikomplementwirkung. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13.
Ehrlich, P., und H. T. Marshall, Über die komplementophilen Gruppen der Ambozeptoren. Berliner klin. Wochenschrift 1902, Nr. 25.
Ehrlich, P., und J. Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung, und: Über Hämolysine, II.—IV. Mitteilung. Ebenda 1899, Nr. 1 und 2; 1900, Nr. 21 und 31; 1901, Nr. 10, 21 und 22.
Ehrlich, P., und H. Sachs, Über die Vielheit der Komplemente des Serums. Ebenda 1902, Nr. 14/15.
Dies., Über den Mechanismus der Ambozeptorenwirkung. Ebenda, Nr. 21.
Dies., Über den Mechanismus der Antiambozeptorwirkung. Ebenda 1905, Nr. 19 und 20.
Ehrnrooth, E., Über die praktische Bedeutung der Alexinfixation (Komplementablenkung) für die forensische Blutdifferenzierung. Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin usw. 1906, 3. Folge, Bd. 32.

Eichelberg, F., Zur praktischen Verwertbarkeit der Wassermannschen Serumreaktion auf Lues und über das Vorkommen derselben bei Scharlach. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 22.

Eisler, M. von, Über Komplementablenkung und Lezithinausflockung. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 13.

Ders., Ist die Hämagglutination und Hämolyse, durch Rizin und Hämolysin hervorgerufen, eine Säurewirkung? Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 46.

Eitner, E., Über den Nachweis von Antikörpern im Serum eines Leprakranken mittels Komplementablenkung. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 51.

Ders., Zur Frage der Anwendung der Komplementbindungsreaktion auf Lepra. Ebenda 1908, Nr. 20.

Elias, H., E. Neubauer, O. Porges und H. Salomon, Über die Spezifizität der Wassermannschen Syphilisreaktion. Ebenda, Nr. 18.

Dies., Theoretisches über die Serumreaktion bei Syphilis. Ebenda, Nr. 21.

Dies., Über die Methodik und Verwendbarkeit der Ausflockungsreaktion für die Serodiagnose der Syphilis. Ebenda, Nr. 23.

Engel und Bauer, Über die Bedeutung und die Spezifität der »komplementbindenden Antikörper« bei Tuberkulose und deren Beziehungen zu Heilungsvorgängen. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 44, S. 2273.

Esmein, Ch., et M. Parvu, Diagnostic de la nature syphilitique de certaines cirrhoses du foie par la séroréaction de Wassermann; recherche comparée des anticorps dans le sérum et l'ascite. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 3.

Eysbroek, H., Over de Amboceptoren van een Antistreptococcenserum. Verslagen van de koninklike Akademie van Wetenschoppen te Amsterdam Mei-en Natuurkundige Afdeeling 1906, p. 205.

Ders., Über die Spezifizität der Ambozeptoren. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 32.

Fassin, L., Sur la valeur comparée des réactions agglutinante, sensibilisatrice et bactéricide pour le diagnostic de la fièvre typhoide. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1905, T. XIX, p. 661.

Ferrata, A., Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolysine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 13.

Fischer, W., Klinische Betrachtungen über die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis. Ebenda 1908, Nr. 4

Ders., Die Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Frühdiagnose und die Therapie bei Syphilis. Med. Klinik 1909, Nr. 5.

Fischer, W., und G. Meier, Über den klinischen Wert der Wassermannschen Serodiagnostik bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 52.

Fleischmann, P., Präzipitinogene Eigenschaften trypsinverdauten Rinderserums. Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 59.

Ders., Zur Theorie und Praxis der Serodiagnose der Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 10.

Fleischmann, P., und H. Davidsohn, Über Cytototoxine. Folia serologica 1908, Bd. 1. Heft 3.

Fleischmann, P., und L. Michaelis, Über experimentell in vivo erzeugten Komplementschwund. Med. Klinik 1906, Nr. 1.

Flexner, S., and H. Noguchi, Snake venom in relation to hämolysis, bakteriolysis and toxicity. Journ. of exper. med. 1902, Vol. 6.

Foix und Mallein, La réaction de Bordet et Gengou vis à vis du streptocoque dans la scarlatine. Presse méd. 1907, No. 97.

Fornet, Technique des diverses procédés employés pour le Sérodiagnostic de la syphilis. Le semaine méd. 1908, Mai.

Fornet, W., und J. Schereschewsky, Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 30; vgl. auch Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 41, und Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 18.

Fraenkel, E., und H. Much, Über die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 12.

Dies., Die Wassermannsche Reaktion an der Leiche. Ebenda, Nr. 48.

Friedberger, E., Zur forensischen Eiweißdifferenzierung auf Grund der hämolytischen Methode mittels Komplementablenkung, nebst Bemerkungen über die Bedeutung des Präzipitates für dieses Phänomen. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 15.

Ders., Hat die Methode der Komplementablenkung eine Bedeutung für die Diagnose der Lyssa? Wiener klin. Wochenschrift 1907, Nr. 29, S. 879.

Friedberger, E., Über das Verhalten der Komplemente in hypertonischen Salzlösungen. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 46.
Friedberger, E., und C. Bezzola, Über Cytolyse verstärkende Wirkung präzipitierender Sera. Ebenda, Bd. 46, Heft 5.
Friedberger, E., und C. Moreschi, Über die Antiambozeptoren gegen die komplementophile Gruppe des Ambozeptors. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 31.
Dies., Über Hämolyse beschleunigende Immunsubstanzen. Centralbl. f. Bakt. 1907, Bd. 45, Heft 4.
Friedemann, M., und F. Sachs, Untersuchungen über die Seifenhämolyse usw. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12.
Friedemann, U., Über ein komplexes Hämolysin der Bauchspeicheldrüse. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 15; vgl. auch: Arch. f. Hyg. 1909, Bd. 69, Heft 2.
Ders., Über die hämatoxischen Stoffe der Organe. Arch. f. Hyg. 1909, Bd. 69, Heft 2.
Fritsche, E., Experimentelle Untersuchungen über biologische Beziehungen des Tuberkelbacillus zu einigen anderen säurefesten Mikroorganismen und Aktinomyceten. Inaug.-Diss. München 1908.
Fritz, W., und O. Kren, Über den Wert der Serumreaktion bei Syphilis nach Porges-Meier und Klausner. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 12.
Frouin, A., Action antihémolytique des émulsions d'huile. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 64.
Fuà, R., und H. Koch, Zur Frage der Wassermannschen Reaktion bei Scharlach. Wiener klin. Wochenschrift 1909, Nr. 15.
Gallia, C., Sulla presenza di sensibilizzatrici nel secreto dell'ulcera molle dimostrata col metodo della deviazione del complemento. Gazz. Osp. 1908, Bd. 28, Nr. 114.
Ganghofner und Langer, Über die Verwertbarkeit des Phänomens der Komplementablenkung zum Nachweis von artfremdem Eiweiß im Blute. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 47.
Gaucher und Abrami, zitiert nach: R. Bauer und G. Meier. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 51.
Gay, F. P., Observations on the single nature of haemolytic immune bodies and on the existence of so-called »complementoids«. Centralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 39; vgl. auch: Ebenda 1906, Bd. 40.
Ders., The fixation of alexines by specific serumprecipitates. Ebenda 1905, Bd. 39.
Ders., La déviation de l'alexine dans l'hémolyse. Ann. de l'Inst. Pasteur 1905, T. 22.
Gengou, O., Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Ibid 1902, T. 16.
Ders., Nouvelle contribution à l'étude des sensibilisatrices des bacilles tuberculeux. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906, T. LXI, p. 218.
Ders., Zur Kenntnis der antituberkulösen Sensibilisatoren. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 48, S. 1531.
Ders., De l'action empêchante du citrate de soude sur l'hémolyse par le sérum d'anguille. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902, T. 62.
Georgiewsky, Ann. de l'acad. de méd. mil. de St. Pétersb. 1902. Ref. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1902, p. 796.
Ghedini, Sugli anticorpi elmintiaci nel siero di sangue di individui affetti di elmintiasi. Anticorpi echinococcici. Gazzetta degli Ospedali et delle Cliniche 1907, No. 6.
Ders., Ricerche sul siero di sangue etc. Ibid 1906, No. 6; 1907, No. 45.
Gross, S., und R. Volk, Serodiagnostische Untersuchungen bei Syphilis. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 18 und 44.
Gruber, M., Über die Wirkung bakterizider Immunsera. Ebenda 1902, Nr. 15.
Haan, J. de, De methode der complementbinding als middel tot hed herkumen van kwaden droes. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië 1908, Bd. 48, p. 465.
Händel, Beitrag zur Frage der Komplementablenkung. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 49.
Ders., Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittels der Agglutination, der Komplementablenkung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1908, Bd. 28.
Ders., Über Komplementablenkung durch Antivibrionen- und Antierythrocytensera. Ebenda, Bd. 28, Heft 3.
Ders., Über Komplementbindung durch hämolytische Ambozeptoren bei 0°. Ebenda, Bd. 28, Heft 3.

Händel und W. Schultz, Beitrag zur Frage der komplementablenkenden Wirkung der Sera von Scharlachkranken. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1908, Bd. 1, S. 91.

Haentjens, A. H., Über das Ausbleiben der Phagocytose bei Komplementbindung (Reaktion auf Immunkörper im Serum). Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 12.

Hailer, Die Bindung von Komplement und Ferment durch spezifische und nichtspezifische Niederschläge. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1908, Bd. 29, Heft 2.

Halberstädter, L., E. Müller und A. Reiche, Über Komplementbindung bei Syphylis hereditaria, Scharlach und anderen Infektionskrankheiten. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 43.

Hancken, W., Beitrag zur Serodiagnostik der Syphilis. Inaug.-Diss. Berlin 1909.

Hartoch, O., und W. Yakimoff, Zur Frage der Komplementbindung bei experimentellen Trypanosomosen. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 21.

Dies., Beobachtungen über Komplementschwund bei experimentellen Trypanosomosen. Ebenda, Nr. 40.

Hecht, V., Eine Vereinfachung der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Ebenda, Nr. 50.

Ders., Eine Vereinfachung der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Ebenda 1909, Nr. 10; vgl. auch ebenda, Nr. 8.

Hecht, V., M. Lateiner und M. Wilenko, Über Komplementbindungsreaktion bei Scharlach. Ebenda, Nr. 15.

Hecker, R., Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Komplemente. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. 1907, Heft 3. Jena.

Hektoen, L., and G. F. Ruediger, The antilytic action of salt solutions and other substances. Journ. of inf. dis. 1904, Vol. 1.

Heller, F., Über die Serodiagnostik der Syphilis und ihren Wert für die Praxis. Inaug.-Diss. Gießen 1908.

Heller, O., und E. Tomarkin, Ist die Methode der Komplementbindung zum Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine brauchbar? Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 20.

Hees, C., und P. Römer, Experimentelle Untersuchungen über Antikörper gegen Netzhautelemente. Arch. f. Augenheilkunde 1906, Bd. 54.

Hinrichs, W., Der serologische Luesnachweis mit der Bauerschen Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Med. Klinik 1908, Nr. 35.

Hirschfeld, Zur Verwendung des Prinzips der Komplementablenkung zur Typhusdiagnose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. LXI, Heft 3 und 4.

Höhne, F., Über die Verwendung von Urin zur Wassermanschen Syphilisreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 32.

Ders., Über das Verhalten des Serums von Scharlachkranken bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. Ebenda, Nr. 38.

Ders., Was leistet zurzeit die Wassermannsche Reaktion für die Praxis? Med. Klinik 1908, Nr. 47; vgl. auch Dermatol. Zeitschr. 1908, Bd. 16, Heft 5.

Ders., Die Wassermannsche Reaktion und ihre Beeinflussung durch die Therapie. Berliner klin. Wochenschrift 1909.

Hoffmann, E., und F. Blumenthal, Die Serodiagnostik der Syphilis und ihre Verwertbarkeit in der Praxis. Dermatol. Zeitschr. 1908, Bd. 15.

Holzmann, W., Scharlach und Wassermannsche Syphilisreaktion. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 14.

Isabolinsky, M., Beiträge zur klinischen Beurteilung der Serumdiagnostik der Syphylis. Arb. a. d. Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern 1909, Heft 3.

Jadassohn, J., Versammlung des ärztlichen Zentralvereins Olten (Schweiz). Deutsche med. Wochenschrift 1908, S. 2102.

Jarkowski, J., et L. Raichman, Quelques remarques sur la réaction de Wassermann dans le tabes et le paralysie générale. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 14.

Jobling, J. W., The occurrence of specific immunity principles in the blood of vaccinated calves. Journ. of exper. med. 1906, Vol. 8.

Jochmann, G., und Töpfer, Zur Frage der Spezifität der Komplementbindungsmethode bei der Syphilis. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 32.

Jundell, I., J. Almkvist und F. Sandmann, Wassermannsche Syphilisreaktion bei Lepra. Zentralbl. f. innere Medizin 1908, Nr. 48, zit. nach: Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 50.

Karewski, F., Über die Bedeutung der Wassermannschen Syphilisreaktion für die chirurgische Differentialdiagnose. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 1.
Kentzler, J., und G. Királyfi, Über den diagnostischen Wert der Komplementbindung beim Abdominaltyphus. Magyar Orvosi Archivum 1907, Bd. 8.
M'Kenzie, I., The serum diagnosis of syphilis. Journ. of Path. and Bakt. 1909, Vol. 13, p. 311.
Keyser, F. P., Diagnose des Rotzes am Kadaver mittels Komplementbindung. Centralbl. für Bakt. 1909, Orig., Bd. 49, Heft 3, S. 459.
Klausner, E., Vorläufige Mitteilung über eine Methode der Serumdiagnose bei Lues. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 7; vgl. auch: Ebenda. Nr. 11, 13, 26.
Klein, A., Über die Beeinflussung des hämolytischen Komplements durch Agglutination und Präzipitation. Ebenda 1905, Nr. 48.
Knöpfelmacher, W., und H. Lehndorff, Komplementfixation bei Müttern heredosyphilitischer Säuglinge. Med. Klinik 1908, Nr. 31; vgl. auch: Wiener med. Wochenschrift 1908, Nr. 12.
Kolle, W., Versammlung des ärztlichen Zentralvereins Olten (Schweiz). Deutsche med. Wochenschrift 1908, S. 2102.
Kolle, W., O. Heller, und V. de Mistral, Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Arbeiten aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Bern 1908, Heft 1. Jena.
Kolle, W., und P. Schatiloff, Untersuchungen über Komplementbindung bei Rekurrenserkrankungen des Menschen und experimenteller Rekurrensspirochätose der Mäuse und Ratten. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 27.
Kolle, W., und A. Wassermann, Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Ebenda 1906, Nr. 16.
Korschun, S., und J. Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten. Berliner klin. Wochenschrift 1902, Nr. 37.
Kraus, R., Ärztlicher Verein in Brünn. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 20; vgl. auch Ges. der Ärzte, ebenda, Nr. 6 und 10.
Kraus, R., und St. Bächer, Über Meningokokkenserum. Ebenda 1908, Nr. 49.
Kraus, R., und R. Dörr, Über Meningokokkengifte und Gegengifte. Ebenda 1908, Nr. 1.
Kraus, R., und R. Volk, Gesellschaft der Ärzte in Wien. Ebenda 1907, Nr. 17.
Kroner, Die Wassermannsche Serodiagnostik bei Lues. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 4.
Krumbein und Diehl, Neue Untersuchungen zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums. Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern 1908, Heft 2; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1908, Ref., Bd. 42.
Krumbein und P. Schatiloff, Untersuchungen über das Meningokokkenserum. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 23.
Kutscher, Ein Beitrag zur Agglutination der Meningokokken. Ebenda 1906, Nr. 46.
Kyes, P., und H. Sachs, Zur Kenntnis der Kobragift aktivierenden Substanzen. Berliner klin. Wochenschrift 1903, Nr. 2/4.
Lambotte, U., Les sensibilisatrices des bacilles diphthériques et pseudodiphthériques. Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. 30.
Landmann, Über den Nachweis von Antituberkulin vermittels der Komplementbindungsmethode. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 46, S. 2409.
Landsteiner, K., Immunität und Serodiagnostik bei menschlicher Syphilis. XIV. internationaler Kongreß für Hygiene 1907. Berlin.
Landsteiner, K., und M. von Eisler, Über Agglutinin- und Lysinwirkung. Centralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 39.
Landsteiner, K., und R. Müller, Bemerkungen zu der Mitteilung: Über die Beeinflussung von Antistoffen durch alkoholische Organextrakte. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 7; vgl. auch: Müller, Ges. der Ärzte, Ebenda, Nr. 10.
Landsteiner, K., R. Müller und O. Pötzl, Gesellschaft der Ärzte in Wien. Ebenda 1907, Nr. 17.
Dies., Über Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourinetieren. Ebenda, Nr. 46.
Dies., Zur Frage der Komplementbindungsreaktionen bei Syphilis. Ebenda, Nr. 50.
Landsteiner, K., und R. Stankovic, Über die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloidal gelöste Substanzen. Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 42.

Leber, A., Klinisches und Experimentelles zur Serodiagnostik der Augenkrankheiten. Zeitschr. f. Augenheilk. 1907, Bd. 18; vgl. auch Med. Klinik 1907, Nr. 38.

Ledermann, R., Über die Bedeutung der Wassermannschen Serumreaktion für die Diagnostik und Behandlung der Syphilis. Med. Klinik 1909, Nr. 12; vgl. auch: Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 41.

Le Sourd, Recherches expérimentales et cliniques sur la présence d'une sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. Thèse de Paris 1902.

Lesser, F., Zu welchen Schlüssen berechtigt die Wassermannsche Reaktion? Med. Klinik 1908, Nr. 9.

Ders., Tabes und Paralyse im Lichte der neueren Syphilisforschung. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 39.

Ders., Weitere Ergebnisse der Serodiagnostik der Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 9.

Leuchs, J., Über die diagnostische Zuverlässigkeit und die Spezifität der Komplementbindungsmethode bei Typhus und Paratyphus. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 3 und 4.

Leuchs, J., und Ch. Schöne, Über die Verwendbarkeit der Komplementbindung zur Typhusdiagnose. Zeitschr. f. Hyg. 1908, Bd. LX, Heft 1.

Leva, J., Über den Einfluß gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsubstanzen. Med. Klinik 1907, Nr. 16.

Levaditi, C., Mécanisme du phénomène de Neißer et Wechsberg. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902.

Levaditi, C., Laroche et T. Yamanouchi, Le diagnostic précoce de la syphilis par la méthode de Wassermann. Ibid 1908, T. 64, Nr. 15.

Levaditi, C., et A. Marie, L'action du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux sur le virus syphilitique. Ibid 1907, T. 62, p. 872.

Levaditi, C., et S. Mutermilch, La solubilité dans l'alcool aqueux des antigènes cholériques. Ibid. 1908, T. 64, p. 406 et 844.

Levaditi, C., et S. Nattan-Larrier, La réaction des lipoides dans la piroplasmose canine. Ibid 1909, T. 66, Nr. 3.

Levaditi, C., Ravaut et T. Yamanouchi, Localisation nerveuse de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien. Ibid 1908, T. 64, No. 16.

Levaditi, C., et Yamanouchi, Le sérodiagnostic de la syphilis. Ibid 1907, T. 63.

Dies., Diagnostic (séroréaction) de la syphilis et de la paralysie générale. Ibid 1908, No. 1 et 8.

Dies., La réaction de la déviation du complément dans la maladie du sommeil. Bull. Soc. Path. exotique 1908, T. 1, p. 26.

Dies., La réaction des lipoides dans les trypanosomiases et les spirilloses expérimentales. Ibid, T. 1, p. 140.

Levi della Vida, M., La deviazione del complemento nelle tripanosomiasi sperimentali. Ann. Igiene sperimentale 1907/8, T. 17.

Levy, Verein für innere Medizin in Berlin. Deutsche med. Wochenschrift 1907, S. 1233.

Lexer, E., Zur Behandlung akuter Entzündungen mittels Stauungshyperämie. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 14.

Lichtwitz, L., Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe (des Eosins) auf normale und hämolytische Sera. Ebenda 1904, Nr. 36.

Liebermann, L. v., Über Hämagglutination und Hämatolyse. Bioch. Zeitschr. 1907, Bd. 4; vgl. auch: Arch. f. Hyg. 1907, Bd. 62, und Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 47.

Liefmann, H., Über die Komplemementablenkung bei Präzipitationsvorgängen. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 15.

Lingelsheim, L. von, Ausfällung bakterizider und globulizider Blutfermente durch Pflanzenschleim. Zeitschr. f. Hyg. 1902, Bd. 42.

Lode, A., und F. Ballner, Zur Methodik der Komplementbindung. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 10.

Loghem, S. J. van, Agglutinations- und Komplementablenkungsversuche mit Typhusimmunserum. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 45.

Löwenstein, E., Beiträge zur Kenntnis des Alexins. Lotos 1902. Nr. 3.

Lüdke, H., Über den Nachweis von Antituberkulin. Brauers Beiträge zur Klin. der Tuberkulose 1907. Bd. 7.

Ders., Tuberkulinreaktion und Tuberkulinimmunität. Ebenda, Bd. 6, Heft 2.

Ders., Tuberkulin und Antituberkulin. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 15 und 16.

Lüdke, H., Zur Kenntnis der Komplemente. Habilitationsschrift. Verhandl. der phys.-med. Ges. zu Würzburg 1908.
Malvoz, E., Le diagnostic des maladies infectieuses par les anticorps microbiens. Ann. de la soc. méd.-chir. de Liège 1901.
Ders., Contribution à l'étude des ambocepteurs du sérum normal de chien. Ann. de l'Inst. Pasteur 1902, T. 16.
Manteufel, Untersuchungen über spezifische Agglomeration und Komplementbindung bei Trypanosomen und Spirochäten. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1908, B. 28.
Manteufel und Woithe, Über die diagnostische Bedeutung der Komplementbindungsreaktion bei Trypanosomeninfektionen. Ebenda, Bd. 29, S. 452.
Manwaring, H. W., The action of certain salts on the complement in immunserum. Journ. of. inf. dis. 1904, Vol. 1.
Marie, A., et C. Levaditi, Les «anticorps syphilitiques» dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux et des tabétiques. Ann. de l'Inst. Pasteur 1907, T. 21.
Marinesco, G., Sur le diagnostic de la paralysie générale et du tabes par les nouvelles méthodes. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, p. 648.
Markl, Die Hemmung der Hämolyse durch Salze. Zeitschr. f. Hyg. 1902, Bd. 39.
Ders., Beiträge zur Kenntnis der Differenzierung choleraähnlicher Vibrionen. Centralblatt f. Bakt. 1906, Orig., Bd. 42, S. 380.
Marmorek, A., Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la déviation du complément. Presse méd. 1909, Januar.
Marongiu, L., Sulla presenza nel siero dei granulosi di sensibilizzatrici specifiche verso il virus tracomatoso. Boll. Soc. Cultori Scienz. med. e nat. Cagliari 1908, zit. nach: Bioch. Cent., VIII, 1663.
Maslakowetz, P. P., und J. J. Liebermann, Theorie und Technik der Reaktion von Wassermann und die diagnostische Bedeutung derselben. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 47.
Mauriac, P., La séroréaction de Wassermann. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 14, p. 666 et 668..
Meier, G., Anwendung der Komplementbindungsmethode bei Keuchhusten. Verein für innere Medizin. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 38.
Ders., Die Technik, Zuverlässigkeit und klinische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 51.
Ders., Berl. med. Ges., 26. Febr. 1907. Ebenda 1908.
Ders., Scharlach und Serodiagnostik auf Syphilis. Med. Klinik 1908, Nr. 26.
Meirowsky, E., Über die von Bauer vorgeschlagene Technik der Wassermann-Neißer-Bruckschen Reaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1909, Nr. 4.
Metschnikoff, E., Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. Ann. de l'Inst. Pasteur 1895, T. 9.
Meyer, K., Über die Verwendbarkeit der Komplementbindungsmethode zur Diagnose tuberkulöser Exsudate. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 20.
Mezincescu, D., Maladie lépreuse des rats et lèpre humaine. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 1.
Michaelis, L., Die Wassermannsche Syphilisreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 35.
Ders., Präzipitinreaktion bei Syphylis. Ebenda, Nr. 46.
Michaelis, L., und P. Fleischmann, Über die Erzeugung von Antikörpern durch Injektion artfemder Leberzellen. Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 48.
Michaelis, L., und F. Lesser, Erfahrungen mit der Serodiagnostik der Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 6.
Micheli, F., e L. Borelli, Sulla deviazione del complemento con speciale riguardo el suo valore per la diagnosi del tifo. Rivista critica di Clinica Medica 1907, No. 43 e 44.
Dies., Osservazioni e ricerche sulla siero diagnosi della sifilide. Ibid 1908, Anno 9, No. 19/20; vgl. auch: Giornale della R. Accad. di Med. di Torino 1908, No. 1—2 e 3/5.
Miller, J. W., Über Komplementbindung bei Immunisierung mit Corpus luteum. Centrabl. f. Bakt. 1908, Bd. 47.
Moreschi, C., Zur Lehre von den Antikomplementen. Berliner klin. Wochenschrift 1905, Nr. 37, und 1906, Nr. 4.
Ders., Weiteres über Antikomplemente. Centralbl. f. Bakt. 1906. Ref., Bd. 38.
Ders., Über den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 38, und 1907, Nr. 38.

Moreschi, C., Beschleunigung und Verstärkung der Bakterienagglutinationen durch Antieiweißsera. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 46.

Morgenroth, J., Über die Bindung hämolytischer Ambozeptoren. Münchener med. Wochenschrift 1903, Nr. 2.

Morgenroth, J., und R. Kaya. Über eine komplementzerstörende Wirkung des Kobragiftes. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 8.

Morgenroth, J., und L. Rabinowitsch, Die Immunitätsreaktionen tuberkulösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung. Deutsche med. Wochenschrift 1907, S. 705.

Morgenroth, J., und H. Sachs, Über die quantitativen Beziehungen von Ambozeptor, Komplement und Antikomplement. Berliner klin. Wochenschrift 1902, Nr. 35.

Morgenroth, J., und G. Stertz, Über den Nachweis syphilitischer Antikörper im Liquor cerebrospinalis von Paralytikern nach dem Wassermann-Plautschen Verfahren der Komplementablenkung. Virchows Archiv 1907, Bd. 188.

Much, H., Über die antitoxische Funktion und Eiweiß. Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 52.

Ders., Eine Studie über die sogenannte Komplementbindungsreaktion, mit besonderer Berücksichtigung der Lues. Med. Klinik 1908, Nr. 28/29.

Much, H., und F. Eichelberg, Die Komplementbindung mit wäßrigem Luesextrakt bei nichtsyphilitischen Krankheiten. Med. Klinik 1908, Nr. 18.

Dies., Komplementablenkung bei Scharlach. Med. Klinik 1908, Nr. 39.

Mühsam, H., Die klinische Leistungsfähigkeit der Serumdiagnostik bei Lues. Berliner klin. Wochenschrift 1908, No. 1.

Müller, P. Th., Über Antihämolysine, I. und II. Mitteilung. Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. 29.

Müller, R., Zur Verwertbarkeit und Bedeutung der Komplementbindungsreaktion für die Diagnose der Syphilis. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 9.

Müller, R., und M. Oppenheim, Über den Nachweis von Antikörpern im Serum eines an Arthritis gonorrhoica Erkrankten mittels Komplementablenkung. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 29.

Muir, R., On the action of hemolytic sera. Lancet 1903.

Muir, R., and C. H. Browning. On the bactericidal action of normal serum. Journ. of Pathol. and Bakt. 1908, Vol. 13; vgl. auch: Proc. of the royal Soc. 1904, Vol. 74.

Dies., On the properties of anti-immunebodies and complementoids. Journ. of hyg. 1906, Vol. 6.

Muir, R., and W. B. M. Martin, On the deviation of complement by a serum and its antiserum and its relations to the precipitin test. Ibid, Vol. 6.

Dies., On the combining properties of opsonins of normal serum. Brit. med. journ. 1906; vgl. auch: Proc. of the royal soc. 1907, Vol. 79, p. 187.

Nedrigailoff, W. J., Zur Frage über die Bedeutung der Fixatoren und Stimuline im bakteriziden Serum. Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 41.

Neisser, A., Sind Syphilis und Framboesia verschiedene Krankheiten? Archiv für Schiffs- und Tropenkrankheiten 1908, Bd. 12, S. 173.

Ders., Der gegenwärtige Stand der Pathologie und Therapie der Syphilis. Kongreß f. innere Med. Wien 1908; vgl. auch: Kongreß der Deutsch. Dermatol. Ges. Frankfurt a. M. 1908.

Neisser, A., C. Bruck und A. Schucht, Diagnostische Gewebs- und Blutuntersuchungen bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 48.

Neisser, E., und H. Döring, Zur Kenntnis der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berliner klin. Wochenschrift 1901.

Neisser, E., und U. Friedemann, Über Ambozeptoidbildung in einem menschlichen Serum. Ebenda 1902, Nr. 29.

Neisser, M., Die Methodik des bakteriziden Reagenzglasversuches. P. Ehrlichs Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung 1904, Berlin.

Neisser, M., und H. Sachs, Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berliner klin. Wochenschrift 1905, Nr. 44.

Dies., Die forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung. II. Mitt. Ebenda 1906, No. 3.

Dies., Bemerkungen zu der Arbeit von Prof. Uhlenhuth über Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 39.

NEISSER, M., und H. SACHS, Untersuchungen über das Verfahren von M. Neißer und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb. 1908, Bd. 19.
NEISSER, M., und F. WECHSBERG, Über die Wirkungsart bakterizider Sera. Münchener med. Wochenschrift 1901.
NEUFELD, F., Über die Wirkungsweise und die Wertbestimmung des Genickstarreserums. Med. Klinik 1908, Nr. 30.
NEUFELD und HÄNDEL, Beitrag zur Beurteilung der El Tor-Vibrionen. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1907, Bd. 26, Heft 3.
Dies., Über Komplementbindung und Komplementablenkung bei 0 und 37°. Ebenda 1908, Bd. 28, Heft 1.
Dies., Beiträge zur Kenntnis der Wirkung verschiedener blutlösender Gifte, insbesondere des taurocholsauren Natriums und der Seife. Ebenda, Bd. 28, Heft 3.
NEUFELD und HÜNE, Untersuchungen über bakterizide Immunität und Phagocytose, nebst Beiträgen zur Komplementablenkung. Ebenda 1907, Bd. 25.
NICOLLE, M., Une conception générale des anticorps et de leurs effets. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908, T. 22.
NOBL und ARZT, Zur Serodiagnostik der Syphilis (Porges-Meier- und Klausnersche Reaktion). Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 9.
NOC, F., Propriétés baktériolytiques et anticytasiques du venin de cobra. Ann. de l'Inst. Pasteur 1905, T. 19.
NOGUCHI, H., The thermostabile antieomplementary constituents of the blood. Journ. of exp. med. 1906, Vol. 8.
Ders., Über die chemische Inaktivierung und Regeneration der Komplemente. Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 6.
Ders., Über gewisse chemische Komplementsubstanzen. Ebenda.
Ders., The relation of protein, lipoids and salts to the Wassermann Reaetion. Journ. of exp. med. 1909, Vol. 11, No. 1.
Ders., A new and simple method for the serum diagnosis of syphilis. Ibid, Vol. 11, No. 2.
Ders., Eine für die Praxis geeignete, leicht ausführbare Methode der Serumdiagnose bei Syphilis. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 10.
Ders., Méthode nouvelle et simple pour le sérodiagnostic de la syphilis. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 11, p. 456.
NOLF, P., Le mécanisme de la globulolyse. Ann. de l'Inst. Pasteur 1900, T. 14.
NONNE, M., Die Diagnose der Syphilis bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ges. deutscher Nervenärzte, Heidelberg 1908; vgl. auch: Syphilis und Nervensystem. 2. Aufl.
OBERMAYER, F., und E. P. PICK, Über die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 12.
OBREGIA, A., et J. BRUCKNER, Le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale stationaire, soumis à la réaction de Wassermann. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, p. 60.
Dies., Résistance à la putréfaetion de l'anticorps syphilitique. Ibid, Nr. 11.
OPITZ, E., Über die Bedeutung der Wassermannschen Luesreaktion für die Geburtshilfe. Med. Klinik 1908, Nr. 30.
OTTOLENGHI, D., und MORI, Die Wirkung des Äthyläthers auf die hämolytischen und bakteriziden Sera. Centralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 38.
PACHIONI, D., Ricerche sperimentali sul l'essudato difterieo. Rassegna di Bacterio-Opo- e Sieroterapie 1909, T. IV, No. 12.
PARVU, M., et CH. LAUBRY, Recherches parallèles des anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum des malades atteints d'échinococcose. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, No. 11.
PERITZ, G., Lues, Tabes und Paralyse in ihren ätiologischen und therapeutischen Beziehungen zum Lezithin. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 2.
Ders., Über das Verhältnis von Lues, Tabes und Paralyse zum Lezithin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 5, S. 607.
PFEIFFER, H., Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe (Eosin) auf normales Serum und rote Blutkörperchen. Wiener klin. Wochenschrift 1905, Nr. 13.
PFEIFFER, R., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschrift 1896; vgl. auch: Zeitschr. f. Hyg. 1894, und 1895, Bd. 18 und 20.
PFEIFFER, R., und E. FRIEDBERGER, Über Antikörper gegen die bakt. Immunkörper der Cholera. Berliner klin. Wochenschrift 1902; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1904, Bd. 34 u. 37.

Pfeiffer, R., und E. Friedberger, Weitere Beiträge zur Theorie der bakteriolytischen Immunität. Centralbl. f. Bakt. 1903, Bd. 34.

Dies., Über antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen normaler Sera. Deutsche med. Wochenschrift 1905, Nr. 1 und 29; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 41.

Pfeiffer, R., und C. Moreschi, Über scheinbar antikomplementäre und Antiambozeptorwirkung präzipitierender Sera im Tierkörper. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 2.

Pick, E. P., und E. Pribram, Beiträge zur Kenntnis ätherempfindlicher und ätherlöslicher Substanzen des Blutserums und ihr Einfluß auf einige Immunitätsreaktionen. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 11.

Pick, L., und A. Proskauer, Die Komplementbindungsmethode als Hilfsmittel der anatomischen Syphilisdiagnose. Med. Klinik 1908, Nr. 15.

Pighini, G., La colesterina nel liquido cefalò-rachidiano dei paralitici e sua partecipacione alla reazione di Wassermann. Riforma medica 1909, Vol. 25, p. 67; vgl. auch: Rivista sperimentale di freniatria 1908, Vol. 34.

Plaut, F., Über den gegenwärtigen Stand des serologischen Luesnachweises bei den syphilidogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 30; vgl. auch: Berliner klin. Wochenschrift 1907, No. 5.

Plaut, F., W. Heuck, und O. Rossi, Gibt es eine spezifische Präzipitatreaktion bei Lues und Paralyse? Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 2; vgl. auch: Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 24.

Porges, O., Berl. med. Ges. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 51; vgl. auch: Wiener klin. Wochenschrift 1907, Nr. 51.

Porges, O., und G. Meier, Über die Rolle der Lipoide bei der Wassermannschen Syphilisreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 15.

Posner, Über die Leistungsfähigkeit der Komplementablenkungsmethode für die Typhusdiagnose. Münchener med. Wochenschrift 1907, S. 1309.

Ders., Über die klinische Verwendbarkeit der Komplementablenkungsmethode bei typhoiden Erkrankungen. Berliner klin. Wochenschritt 1908, Nr. 37.

Pürkheimer, R., Wie wirkt die spezifische Therapie auf die Wassermann-A. Neißer-Brucksche Reaktion. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 14.

Puppe, Gerichtlich-medizinische Untersuchungsmethoden. Festschrift zur Feier des 25jährigen Bestehens des Preußischen Medizinalbeamtenvereins 1908, Berlin.

Ranzi, E., Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren. Arch. f. klin. Chir. 1907, Bd. 84; vgl. auch: Wiener klin. Wochenschrift 1906, Nr. 51.

Raskin, Marie, Experimentelle Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit des Komplementbindungsphänomens für die Typhusdiagnose. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 48, Heft 4.

Ravenna, Diagnosi del cancro mediante la deviazione del complemento. Policlinico 1907, p. 15.

Raviart, G., M. Breton et G. Petit, Recherches sur la réaction de Wassermann chez quatre cents aliénés. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 358.

Rehns, J., Sur une immuncytolysine atoxique. Ibid 1904, T. 56.

Rickmann, W., Beitrag zur biologischen Eiweißdifferenzierung. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene, 17. Jahrg.; vgl. auch: Arbeiten aus dem Institut f. exp. Ther. 1907, Heft 3.

Rieux et Sacquépée, Action des sensibilisatrices typhiques et paratyphiques sur les bacilles correspondants. Société de Biol. 1905, p. 532.

Rodet, A., Sur le mécanisme de la réaction de fixation de Bordet-Gengou et le mode d'action des sensibilisatrices. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 433.

Römer, P., Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkte der Serumforschung. Gräfes Arch. f. Ophthalm. 1905, Bd. 60; vgl. auch: Arch. f. Augenheilkunde 1907, Bd. 56.

Ders., Stoffwechsel der Linse und Giftwirkungen auf dieselbe. 33. Versammlung der opthalmol. Gesellschaft 1907, Wiesbaden.

Ders., Negative Untersuchungen bei Trachom. Centralbl. f. Bakt. 1908, I. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft.

Rolly, F., Die Wassermannsche Serumreaktion bei Lues und anderen Infektionskrankheiten. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 2.

Rose, E., Beiträge zur Lehre von der Komplementablenkung. Inaug.-Diss. Würzburg 1907.

Rossi, O., Sulla specificità della reazione di Wassermann. Rivista di patologia nervosa e mentale 1908, Anno 13, F. 6.
Ders., Contributo statistico e considerazioni critiche sulla sierodiagnosi nella sifilide, tabe e paralisi progressiva. Accad. Med.-Fisica Fiorentina 1908, Dicembre.
Ders., Dati statistici e considerazione critiche sulla prova di Wassermann nella diagnosi della sifilide, della tabe e della paralisi progressiva. Rivista di patologia nervosa e mentale 1909, Anno 14, F. 1.
Ruffer, M. A., Researches on the bacteriological diagnosis of cholera, carried out by medical offices of the sanitary, maritime and quarantine council of Egypt. Alexandria, société de publication égyptienne; vgl. auch: Brit. med. journ. 1907.
Ruffer, A., et Crendiropoulo, Sur le pouvoir hémozosique du chlorure de sodium et son mode d'action. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906, T. 60.
Ruitinga, P., Over het Voorkomen eener specifiske Stof in het bloedserum van tubereuleuze dieren. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1903, T. II, 2, 11. Juli.
Sachs, F., Weitere Beiträge zur Kenntnis der Seifenhämolyse. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12.
Sachs, H., Über das Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bei der Hämolyse. Deutsche med. Wochenschrift 1905, Nr. 18; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 40.
Ders., Über die Beziehungen des Kobragiftes zu den roten Blutzellen. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 9.
Ders., Diskussionsbemerkungen. Verhandlungen der deutschen Dermatologischen Gesellschaft (X. Kongreß) 1908, S. 166.
Ders., Des modifications du sérum sanguin par le chauffage. La semaine méd. 1908, 24. Juni.
Ders., Über Komplemente. Centralbl. f. Bakt. 1908, I. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft.
Sachs, H., und K. Altmann, Diskussionsbemerkungen. Ärztlicher Verein Frankfurt a. M. 1908, 17. II und (L. Landau) Berl. med. Ges. Berliner klin. Wochenschrift 1908, S. 522.
Dies., Über die Wirkung des oleinsauren Natrons bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 10.
Dies., Über den Einfluß der Reaktion auf das Zustandekommen der Wassermannschen Komplementbindung bei Syphilis. Ebenda, Nr. 14.
Sachs, H., und J. Bauer, Über das Zusammenwirken mehrerer Ambozeptoren bei der Hämolyse und ihre Beziehungen zu den Komplementen. Arbeiten aus dem Kgl. Inst. f. exp. Therapie 1907, Heft 3, Jena.
Dies., Über die Differenzierung des Eiweißes in Gemischen verschiedener Eiweißarten. Ebenda, Heft 3.
Sachs, H., und P. Rondoni, Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Syphilisreaktion (1. Mittlg.: Über den Einfluß der Extraktverdünnung auf die Reaktion). Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 44.
Dies., Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Syphilisreaktion (Über den Ersatz der Organextrakte bei der Reaktion). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. 1908, Bd. 1, Heft 1.
Sachs, H., und Y. Teruuchi, Die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 16/19.
Sacquépé, E., Sur les salmonelloses; ses sensibilisatrices. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907, T. LXIII, p. 421.
Salomon, H., Versuche über Serumdiagnose des Karzinoms. Wiener med. Wochenschrift 1907, Nr. 3.
Sampietro, G., und Tesa, Sulla deviazione del complemento nei tumori maligni. Ann. d'Igiene Sperim. 1908.
Sanfelice, Francesco, Die Antikörper des Blutserums mit Blastomyceten behandelter Tiere. Centralbl. f. Bakt. 1902, Orig., Bd. 32, S. 360.
Sasaki, T., Über die Aktivierung der hämolytischen Wirkung des Meerschweinchenserums durch Aminosäuren. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 16, Heft 1.
Satta, G., und A. Donati, Sulla deviazione del complemento nella rabbia. Giorn. R. Accad. Torino 1909, T. 71.
Schatiloff, P., und M. Isabolinsky, Untersuchungen über die Wassermann-Neißer-Brucksche Reaktion bei Syphilis. Zeitschr. für Immunitätsforschung 1908, Bd. 1.
Schilling, Cl., und von Hösslin, Trypanosomeninfektion und Komplementbindung. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 33.

Schleissner, F., Zur Frage der Komplementbindung bei Scharlach. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 40.

Ders., Bakteriologische und serologische Untersuchungen bei Scharlach. Ebenda 1909, Nr. 16.

Schlossmann, A., Über die therapeutische Verwendung des Tuberkulins bei der Tuberkulose der Kinder und Säuglinge. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 7.

Schöne, Chr., Spezifische komplementbindende Stoffe im Blutserum von Typhusbazillenträgern. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 20, S. 1063.

Schürmann, W., Über die Verwendbarkeit der Komplementbindungsmethode zur Diagnose Meningitis epidemica. Med. Klinik 1908, Nr. 43.

Ders., Ein künstlicher Extrakt zur Anstellung der Lusreaktion. Ebenda 1909, Nr. 17.

Schütz und Schubert, Die Ermittlung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Archiv f. wissenschaftliche und prakt. Tierheilkunde 1909, Bd. 35.

Schütze, A., Über die Anwendbarkeit der Ablenkung hämolytischer Komplemente zum Nachweis von Pferdefleisch. Med. Klinik 1906, Nr. 18.

Ders., Über den forensischen Wert des Neißer-Sachsschen Verfahrens der Komplementablenkung. Berliner klin. Wochenschrift 1906, Nr. 52.

Ders., Experimenteller Beitrag zur Wassermannschen Serodiagnostik bei Lues. Ebenda 1907, Nr. 5.

Ders., Über weitere Anwendungen der Methode der Komplementfixation. Ebenda, Nr. 26.

Ders., Tabes und Lues. Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 65.

Ders., Zur Frage der Spezifität der Organantigene. Ebenda.

Schulz und Marx, Untersuchungen über das Verfahren von M. Neißer und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch 1908, Bd. 19.

Sclavo, A., Contributo allo studio del potere tossico del siero di sangue. Riv. d'igiene e sanità publica 1903.

Seiffert, G., Über den Bordetschen Keuchhustenbacillus. Münchener med. Wochenschrift 1909, Nr. 3.

Seligmann, E., Beiträge zur Frage der sogenannten »Komplementbindung«. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 32.

Ders., Zur Kenntnis der Seruminaktivierung. Biochemische Zeitschrift 1908, Bd. 10.

Ders., Zur Kenntnis der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1909, Bd. 1, S. 340.

Seligmann, E., und F. Klopstock, Über Serumreaktionen bei Scharlachkranken. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 38.

Shibayama, A., und H. Toyoda. Über den Wirkungsmechanismus des Antiserums. Centralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 40.

Shimodaira, Y., Experimentelle Beiträge zur Wirkungsweise der Bierschen Stauungstherapie. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 12.

Simon et Hanns, Recherche des anticorps tuberculeux dans le sérum humain par la méthode de la déviation du complément. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 9.

Simon, Ch. E., and W. S. Thomas, On complement-fixation in malignant disease. Journ. of exp. med. 1908, Vol. X, p. 673—689, Sept.

Slatinéanu, A., et D. Daniélopolu, Sérum antituberculeux et fixation du complément. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 772.

Dies., Présence d'un fixateur dans le sérum des cobayes sensibilisés à l'infection tuberculeuse. Ibid 1909, No. 1.

Dies., Présence du fixateur dans les exsudats d'origine tuberculeuse. Soc. de Biol. 1909, p. 485.

Dies., Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints de lèpre. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 65, p. 309; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 48.

Dies., Réaction de fixation avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de lèpre en présence de l'antigène syphilitique. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 65, p. 347; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1909, Bd. 49, S. 289.

Dies., Réaction de fixation dans la lèpre en employant la tuberculine comme antigène. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 65, p. 530; vgl. auch: Ibid, p. 702.

Slatinéanu, A., et D. Daniélopolu, Présence de fixateur dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de lèpre. Centralbl. f. Bakt. 1909, Bd. 49, S. 228.

Dies., Fixation de l'alexine essayée avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des lépreux en présence de la lécithine comme antigène. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. 66, No. 7.

Sobernheim, G., Über einige Eigenschaften des Tuberkuloseserums. Centralbl. f. Bakt. 1906, Ref., Bd. 38, Beiheft.

Spiegler, XXV. Kongreß für innere Medizin. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 20.

Stern, C., Über einige Bedenken gegen die Bauersche Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1909, Nr. 11.

Stern, M., Zur Technik der Serodiagnostik der Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 32.

Dies., Eine Vereinfachung und Verfeinerung der serodiagnostischen Syphilisreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1909, Bd. 1, S. 422.

Stertz, G., Die Serodiagnostik in der Psychiatrie und Neurologie. Zeitschr. f. Psychiatrie und psychisch-ger. Med. 1908, Bd. 65.

Streng, O., Existieren echte Antialexine (Antikomplemente)? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. 1908, Bd. 1, Heft 1.

Sugai, T., Zur klinisch-diagnostischen Verwertung der Komplementbindungsmethode bei Lepra. Arch. f. Dermatol. 1909, Bd. 95.

Ders., Über den Komplementbindungsversuch bei Variola vera. Centralbl. f. Bakt. 1909, Bd. 49, Heft 5.

Taege, K., Die Technik der Wassermann-Neißer-Bruckschen Serodiagnostik der Syphilis. Münchener med. Wochenschrift 1908, Nr. 33.

Tarrassévitch, L., Sur les cytases. Ann. de l'Inst. Pasteur 1902, T. 16.

Teague und Torrey, Das Studium des Gonokokkus mittels der Methode der Komplementfixation. Journ. of med. res. 1907, Vol. XVIII, p. 223.

Thomsen, O., und H. Boas, Die Wassermannsche Reaktion bei kongenitaler Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1909, Nr. 12.

Toyosumi, H., Über den Mechanismus der Lezithinausflockung durch Rinderserum. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 17.

Ders., Über den Mechanismus der Komplementabsorption durch Bakterienextrakte. Centralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 48, Heft 3.

Ders., Welche Antikörper spielen bei der Komplementbindung eine Rolle? Arch. f. Hyg. 1909, Bd. 69, Heft 1.

Tschernogubow, N., Eine einfache Methode der Serumdiagnose bei Syphilis. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 47.

Ders., Zur Frage der Herstellung von syphilitischen Antigenen. Wiener klin. Wochenschrift 1909, Nr. 10.

Ders., Ein vereinfachtes Verfahren der Serodiagnose bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 15.

Tsuda, K., Über die hämolytische Wirkung des normalen Rinderserums bei vermindertem Salzgehalt. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 8.

Tsurusaki, H., Zur Kenntnis der komplexen Hämolysine. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 10.

Tuschinsky, M., Über die Komplementbindungsreaktion bei der Cholera asiatica. Wratsch 1909, Nr. 1.

Uhlenhuth, P., Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 31 und 51.

Ders., Über die Verwertbarkeit der Komplementablenkung für die forensische Praxis und die Differenzierung verwandter Blut- und Eiweißarten. Centralbl. f. Bakt. 1906, Ref., Bd. 38.

Ders., Nachprüfung des von Neißer und Sachs angegebenen Verfahrens zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch 1908, Bd. 19.

Ders., Antiformin, ein bakterienauflösendes Desinfektionsmittel. Centralbl. f. Bakt. 1908, Beilage zu Abt. I, Bd. XLII, Ref., S. 62.

Uhlenhuth, P., O. Weidanz und Angeloff, Über den biologischen Nachweis der Herkunft von Blut in blutsaugenden Insekten. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1908, Bd. 28, Heft 3.

Valenti, E., La deviazione de complemento come mezzo diagnostiee della morva. Soc. medico-biologica 1909, Mailand, 5. II.; vgl. auch: Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1909, Bd. II, S. 98.

Vannod, Th., Über Agglutinine und spezifische Immunkörper im Gonokokkenserum. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 49.

Wassermann, A., Über die Ursachen der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Infektionen. Deutsche med. Wochenschrift 1901.
Ders., Über Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg. 1903, Bd. 42.
Ders., Über die praktische Bedeutung der Komplementbindung. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere 1906, Bd. 1.
Ders., Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplementfixation. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 1.
Ders., Über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik gegenüber Syphilis. Ebenda, Nr. 50 und 51.
Ders., Untersuchungen über das Verfahren von M. Neißer und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch 1908, Bd. 19.
Ders., Über die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin. (Kongreß f. innere Medizin.) Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 21; vgl. auch: Ebenda, Nr. 12, und Gesellschaft deutscher Nervenärzte 1908.
Wassermann A., und C. Bruck, Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorwirkung? Med. Klinik 1905, Nr. 55.
Dies., Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 12.
Dies., Über das Vorhandensein von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 49.
Wassermann, A., und J. Citron, Über die Beziehungen des Serums zu gewissen Nährstoffen (Glykogen, Albumosen, Pepton). Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1907, Bd. 4.
Wassermann, A., und Leuchs, Erwiderung auf die Arbeit von Moreschi. Berliner klin. Wochenschrift 1907, S. 1596.
Wassermann, A., A. Neisser und C. Bruck, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 19.
Wassermann, A., A. Neisser, C. Bruck und A. Schucht, Weitere Mitteilungen über den Nachweis spezifisch-luetischer Substanzen durch Komplementbindung. Zeitschr. f. Hyg. 1906, Bd. 55, S. 451.
Wassermann, A., und F. Plaut, Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 44.
Wassermann, M., und G. Meier, Zur klinischen Verwertung der Serumdiagnostik bei Lues. Ebenda 1907, Nr. 32.
Weber, Über Immunisierungs- und Behandlungsversuche bei Trypanosomenkrankheiten. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Ther. 1907, Bd. 4.
Wechselmann, Postkonzeptionelle Syphilis und Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschrift 1909, Nr. 15.
Wechselmann und G. Meier, Wassermannsche Reaktion in einem Falle von Lepra. Ebenda 1908, Nr. 31.
Weidanz, O., Demonstration der Technik der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis bei Anwendung kleinster Blutmengen. Centralbl. f. Bakt. 1908, I. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft.
Weidanz, O., und K. Borchmann, Vergleichende Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion und der Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Pferdefleisch. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1908, Bd. 28, Heft 3.
Weil, E., Zur Erklärung der Tuberkulinreaktion durch Antituberkulin im tuberkulösen Herd. Münchener med. Wochenschrift 1907, Nr. 6.
Ders., Über den Luesantikörpernachweis im Blut von Luetischen. Wiener klin. Wochenschrift 1907, Nr. 18.
Weil, E., und O. Axamit, Über freie Rezeptoren. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 53.
Weil, E., und H. Braun, Über Antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. Ebenda 1907, Nr. 49; vgl. auch: Ebenda, Nr. 52.
Dies., Über die Beeinflussung von Antistoffen durch alkoholische Organextrakte. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 2.
Dies., Über die Rolle der Lipoide bei der Reaktion auf Lues. Ebenda 1908, Nr. 5; vgl. auch: Ebenda, Nr. 18.
Dies., Über Antikörper bei Tumoren. Ebenda, Nr. 18.
Dies., Über positive Wassermann-Neißer-A. Brucksche Reaktion bei nichtluetischen Erkrankungen. Ebenda, Nr. 26; vgl. auch: Ebenda, Nr. 17.

Weil, E., und H. Braun, Über das Wesen der luetischen Erkrankungen auf Grund der neueren Forschungen. Ebenda 1909, Nr. 11.
Weil, E., und Nakayama, Über den Nachweis von Antituberkulin in tuberkulösen Geweben Münchener med. Wochenschrift 1906, Nr. 21.
Weil, E, und W. Strauss, Über die Rolle der Antikörper bei der Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 29, S. 1059.
Weinberg, M., Valeur comparée des deux procédés de laboratoire (déviation du complément et précipito-diagnostic) en vue du diagnostic d'echinococcose. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, F. 3.
Weinberg, M., et L. Boidin, A propos des anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints d'echinococcose. Ibid, T. 66, p. 133.
Weinberg, M., et M. Parvu, Réaction de Bordet-Gengou dans les helminthiases. Soc. de Biol. 1908, p. 298. 17. Okt.
Dies, Diagnostic de l'echinococcose par le recherche des anticorps spécifiques. Ibid, p. 562 et 644; vgl. auch weitere Arbeiten an derselben Stelle 1908 und 1909.
Westenhöffer, Über das Wesen und die Natur der Geschwülste. Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 19.
Weygandt, Syphilitische Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Tabes dorsalis. Physikalisch-med. Gesellschaft Würzburg. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 30, S. 1239.
Widal und Le Sourd, Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilisatrice dans le sérum des Typhiques. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1901, 27. Juli.
Wilde, M., Über die Beeinflussung der Alexinwirkung durch Absorption. Arch. f. Hyg. 1902, Bd. 44; vgl. auch: Berliner klin. Wochenschrift 1901.
Wolff-Eisner, A., Über Versuche mit verschiedenen Tuberkelbazillenderivaten. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 30 und 31.
Ders., Über die Komplementbindung in ihrer Bedeutung für die Theorie der Tuberkulinwirkung. Wiener klin. Wochenschrift 1908, Nr. 37, S. 1300.
Wolff-Eisner und Ascher, Über die Ergebnisse der Komplementablenkung mit Tuberkelbazillenderivaten als Antigen bei Tuberkulose und Infektionskrankheiten. Ebenda, Nr. 37.
Wolff, M., und H. Mühsam, Mit Tuberkulin komplementbindende Antistoffe im Serum Tuberkulöser. Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 33, S. 1504.
Wollstein, M., Biologische Beziehungen zwischen dem Diplococcus intracellularis und dem Gonokokkus. Journ. of exp. med. 1908, Vol. IX, p. 588.
Ders., The Bordet-Gengou Bacillus of Pertussis. Ibid 1909, Vol. XI, Nr. 1.
Zebrowski, B., Comparaison entre les deux méthodes de détermination de la nature du sang par les précipitines et la fixation de l'alexine. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907, T. 62; vgl. auch: Centralbl. f. Bakt. 1907, Bd. 44.
Zeissler, J., Die Wassermannsche Reaktion bei Scharlach. Berliner klin. Wochenschrift 1908, Nr. 42
Zupnik und Spät, Über den Nachweis der Antigene und des Gegenkörpers im Blute von Typhuskranken. Ebenda, Nr. 40, S. 1796.

Sachregister.

C

H

I

J

K

L

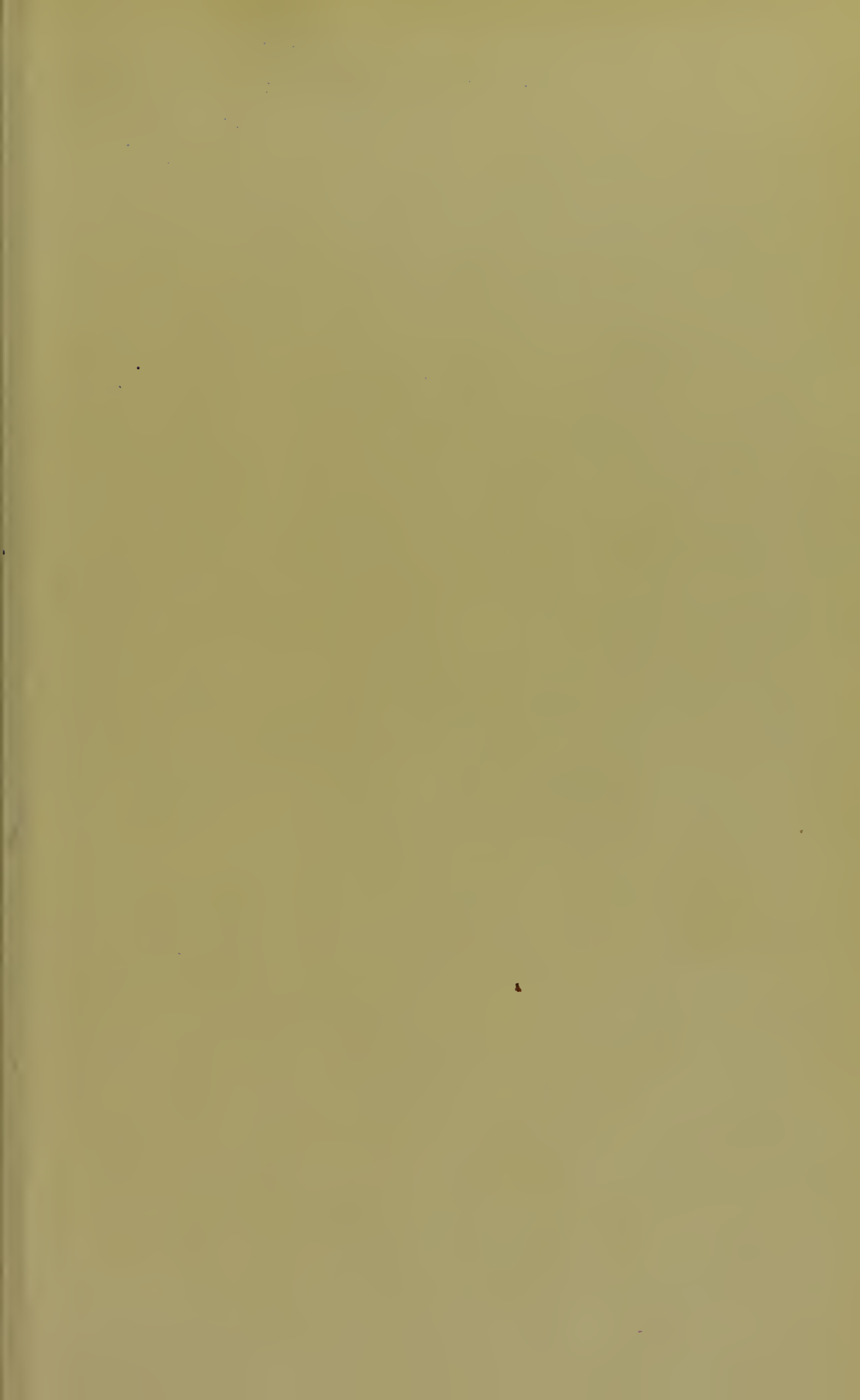
M

N

O

T

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.




SEMPER BONIS
ARTIBVS


SEMPER BONIS ARTIBVS

